



TITLE:

NAD(P)Hモデル化合物による還元
反応の機構と立体化学(
Dissertation_全文)

AUTHOR(S):

三方, 裕司

CITATION:

三方, 裕司. NAD(P)Hモデル化合物による還元反応の機構と立体化学. 京都大学, 1993, 博士(理学)

ISSUE DATE:

1993-03-23

URL:

<https://doi.org/10.11501/3091476>

RIGHT:

2

学位申請論文

NAD(P)Hモデル化合物による還元反応の 機構と立体化学

1993

京都大学大学院
理学研究科化学専攻

三方 裕司

本研究の基礎となる公表論文は次の通りである。

1. NAD(P)⁺-NAD(P)H Models. 69. Mechanism of Stereospecific (Net) Hydride Transfer Controlled by Electronic Effect
A. Ohno, M. Ogawa, Y. Mikata, and M. Goto
Bull. Chem. Soc. Jpn., Vol. 63, 813 - 818 (1990).
2. NAD(P)⁺-NAD(P)H Models. 72. Isotope Effects to Prove the Multi-Step Mechanism in the Reduction with an NAD(P)H Analog
M. Goto, Y. Mikata, and A. Ohno
Bull. Chem. Soc. Jpn., Vol. 63, 2682 - 2686 (1990).
3. NAD(P)H-NAD(P)⁺ Models. 73. Structure-Stereochemistry Relationship in the Reduction of NAD Analog
A. Ohno, Y. Mikata, M. Goto, T. Kashiwagi, T. Tanaka, and M. Sawada
Bull. Chem. Soc. Jpn., Vol. 64, 81 - 86 (1991).
4. NAD(P)H-NAD(P)⁺ Models. 74. Entropy-Controlled Kinetics, Stereochemistry, and Tunneling Effect
A. Ohno, M. Goto, Y. Mikata, T. Kashiwagi, and T. Maruyama
Bull. Chem. Soc. Jpn., Vol. 64, 87 - 90 (1991).
5. Stereospecificity Observed in Base-Catalyzed Electrochemical Oxidation
M. Okamura, T. Kashiwagi, Y. Mikata, T. Maruyama, and A. Ohno
Tetrahedron Lett., Vol. 32, 1475 - 1478 (1991).

6. Stereospecific Electrochemical Oxidation of NAD(P)H Analogs
Mediated by Radical Cation of Anilines

M. Okamura, T. Kashiwagi, Y. Mikata, N. Yamazaki, and A. Ohno
Chem. Lett., 1247 - 1250 (1992).

7. NAD(P)⁺-NAD(P)H Models. 81. Temperature-Dependent Stereo-
specificity in the Interconversion between Central and Axial Chiralities

M. Okamura, Y. Mikata, N. Yamazaki, A. Tsutsumi, and A. Ohno
Bull. Chem. Soc. Jpn., submitted for publication.

8. NAD(P)⁺-NAD(P)H Models. 82. Effect of Magnesium Ion on the
Stereospecificity and Conformations at the Ground and Transition
States of the Reaction

M. Okamura, Y. Mikata, N. Yamazaki, A. Tsutsumi, and A. Ohno
Bull. Chem. Soc. Jpn., submitted for publication.

その他の、著者の公表論文を参考論文として以下に示す。

9. High Pressure Mediated Diels-Alder Reaction of Furan with
Dialkyl (Acetoxymethylene)malonate

A. Sera, M. Ohara, T. Kubo, K. Itoh, H. Yamada, and Y. Mikata
C. Kaneko and N. Katagiri
J. Org. Chem., Vol. 53, 5460 - 5464 (1988).

目次

第 1 章	NAD(P)Hとそのモデル化合物の化学	
1.1	序論	1
1.2	生体内でのNAD(P)H	3
1.2.1	水素移動の機構	5
1.2.2	水素移動の立体化学	5
1.3	NAD(P)Hモデル化合物の化学	11
1.3.1	NAD(P)Hモデル化合物による種々の化合物の還元	11
1.3.2	NAD(P)Hモデル化合物による不斉還元	17
1.3.3	NAD(P)Hモデル化合物による還元反応の金属イオン触媒機構	25
1.3.4	NAD(P)Hモデル化合物による還元反応の酸触媒機構	28
1.3.5	NAD(P)Hモデル化合物による還元反応の多段階機構	31
1.3.6	NAD(P)Hモデル化合物による還元反応の立体化学	36
第 2 章	重水素を有するNAD(P)Hモデル化合物の酸化反応における多段階 機構	
2.1	序論	44
2.2	結果と考察	44
2.3	実験の部	51
第 3 章	中心不斉-軸不斉変換を伴うNAD(P)Hモデル化合物の酸化反応に おける多段階機構	
3.1	序論	54
3.2	金属錯体-塩基系による酸化反応	55
3.3	電極-塩基系による酸化反応	62
3.4	アニリンのラジカルカチオンによる酸化反応	64
3.5	実験の部	67

第4章	中心不斉-軸不斉変換を伴うNAD(P)Hモデル化合物の酸化反応における立体化学発現の機構	
4.1	序論	71
4.2	新しいモデル系, $\text{Me}_3\text{PNPH}-\text{Me}_3\text{PNP}^+$ の立体化学	71
4.2.1	$\text{Me}_3\text{PNPH}-\text{Me}_3\text{PNP}^+$ 系における絶対配置の決定	72
4.2.2	(4R)- Me_3PNPH のキノン誘導体による酸化反応における立体選択性	75
4.2.3	(4R)- Me_3PNPH の電極-塩基系による酸化反応における立体選択性	78
4.3	速度論からの検討	81
4.3.1	二次反応速度および活性化パラメータの決定	81
4.3.2	重水素同位体効果からの遷移状態の位置の見積り	82
4.4	反応の立体選択性の温度依存性からの検討	87
4.4.1	立体選択性の温度依存性からの活性化パラメータの差の見積り	87
4.4.2	Mg^{2+} イオン存在下での反応における活性化パラメータの差	91
4.4.3	Mg^{2+} イオン非存在下での反応における活性化パラメータの差	93
4.5	原系における配座と Mg^{2+} イオンの効果	94
4.5.1	Me_3MQPH の配座とその相対安定性	94
4.5.2	Me_3MQPH の配座に及ぼす Mg^{2+} イオンの効果	98
4.5.3	キノン誘導体による酸化反応における立体化学	101
4.5.4	キノン誘導体による酸化反応におけるエネルギー図	103
4.6	実験の部	105
	謝辞	124
	References	125
	APPENDIX I	138
	APPENDIX II	150
	APPENDIX III	154

第1章 NAD(P)Hとそのモデル化合物の化学

1.1 序論

自然界に起こっているほとんどの化学反応は常温、常圧の条件下に高活性、高選択性を発現する酵素、あるいはその働きを助ける補酵素という生体触媒の類まれな働きにより効率よく進行している。酵素や補酵素がどうやってあれほど温和な条件下であれほどスムーズに反応を進行させるのか、あの厳密な立体選択性はどこから発現するのか、という酵素反応に対する多くの疑問は、これまで生物化学者や我々有機化学者達の好奇心、研究心を駆り立て続けてきた。

化学工業に於ては今なお、金属およびその塩ないし化合物を中心とした無機触媒によって高温、高圧といった苛酷な条件下で合成反応が行われている。近年徐々にではあるが、発酵工学の分野以外でも酵素を化学反応の目的に応じて選び出し、工業的に利用するという試みがなされ始めている。この際、タンパク質である酵素の構造的不安定性という欠点以外に、基質特異性という、生命体で酵素が働く上で非常に重要な特徴が、工業化に対してはマイナス要因として挙げられている。そのような問題点はあるにせよ、反応媒体が水でよいということ等、酵素利用の開発については今後益々興味を持たれるであろう。

一方、酵素自体を合成するには多くの労力を要し、経済的にも引き合わない。そこで、酵素の働きを模倣し、酵素よりも構造的に安定であり、酵素が活性を示すことが出来ない化学反応にも関与できる合成触媒、すなわち人工酵素の開発というテーマも未来技術の一つの大きな目標となっている。

このような酵素化学の分野に止まらず、一般に生体機能の発現に関与する諸物質の作用機構の本質を有機化学、錯体化学および物理化学のレベルで解明し、その主要な因子を集約することによって生体内での機構の理解

に役立て、さらには新しい人工システムを開発することを意図した研究が従来から世界的に注目を集め、今なお大きな盛り上がりを見せている。

Biomimetic Chemistryと呼ばれるこの分野において、酵素モデルあるいはより実際の模倣に近い補酵素モデルに関する研究は、常にその中心に位置づけられ、盛んに各学術誌を賑わせている。我々生物有機化学者にとって、生命の営みを試験管のなかで完璧に模倣でき、さらに生命体を越えたシステムをこの手で構築できることができれば、どれだけ素晴らしいことだろうか。

今後、益々研究が発展するにつれ、それによってまた新たな疑問やアイデアが生じ、この分野の化学が今よりさらに発展していくであろうことは疑う余地がない。本研究がその華やかな発展の一部分を飾ることが出来れば幸いである。

1.2 生体内でのNAD(P)H

NADHおよびNADPHは代表的な酸化還元系補酵素である。これらは生体内のいたる所に存在し、370種を越える酵素の反応に関与している¹。図1-1にその構造を示す。水素移動に伴ってNAD⁺のニコチンアミド部分は図1-1に示すように変化する。

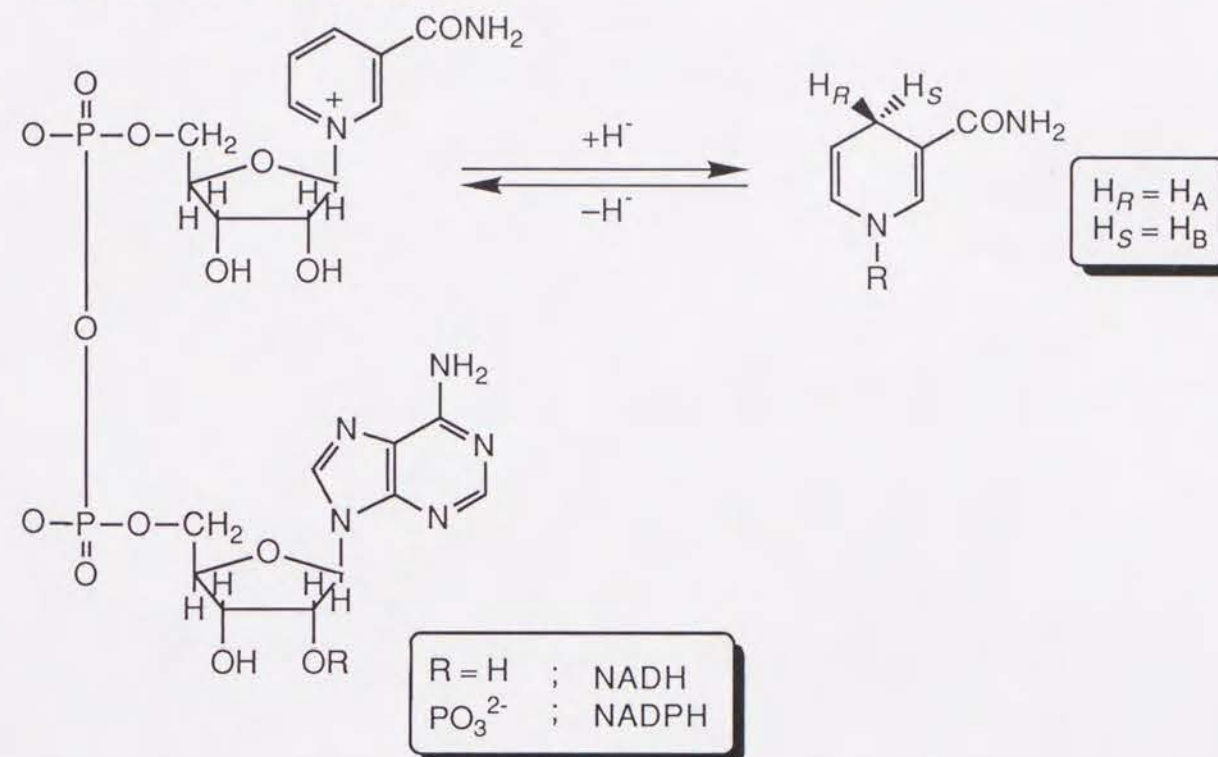


図1-1 NAD(P)⁺およびNAD(P)Hの構造¹

NAD(P)H依存酸化還元酵素の活性部位についてはよく研究されており²⁻¹³、アルコール脱水素酵素はその活性部位に亜鉛イオンを持っていることが知られている²⁻⁴。この亜鉛イオンの役割については、諸説が挙げられている²⁻⁴が、基質を活性化する働きをするという点では一致している。例えば、最もよく研究されているものの一つである馬肝臓アルコール脱水素酵素では、その活性部位に2個の亜鉛イオンを含み、そのうちの1つだけが酵素活性に寄与しているということが報告されている⁴。この活性のある亜鉛イオンは、Cys-46とCys-174の2つの硫黄原子、His-67の窒素原子、そして遊離の水分子の酸素原子によって四面体状に配位されており、反応の際には、

この水分子が基質と入れ替わる。亜鉛イオンに配位したこの水分子はまたSer-48の水酸基にも水素結合しており、さらにこのSer-48の水酸基はHis-51の窒素原子と水素結合し、図1-2に示すように見事な電荷リレー系を形成している¹⁰。

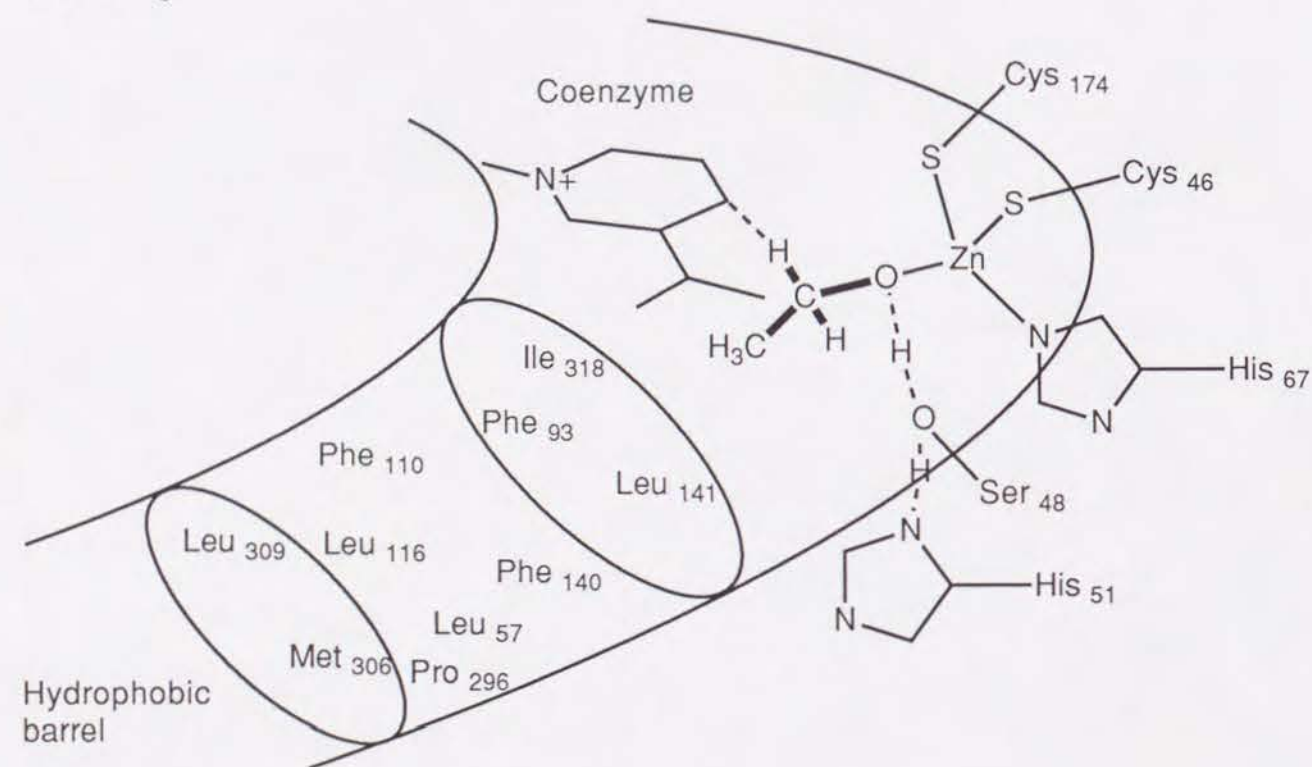


図1-2 馬肝臓アルコール脱水素酵素の活性中心¹⁰

アルコール脱水素酵素以外では活性部位に亜鉛イオンは存在せず、代わりにヒスチジン残基のイミダゾールが触媒作用を発現している^{10,12,13}(図1-3)。

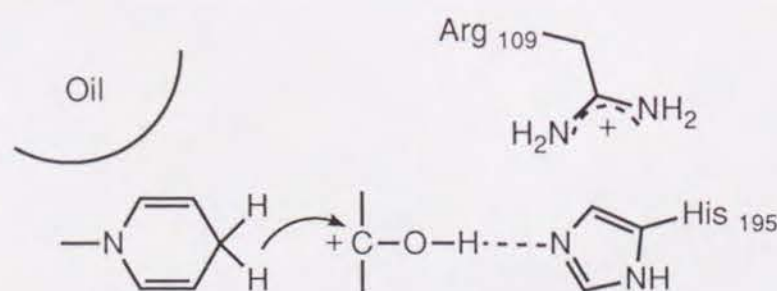


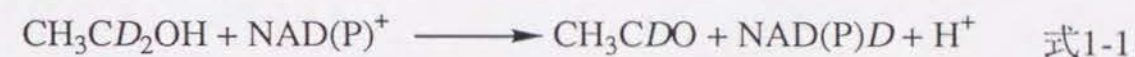
図1-3 乳酸脱水素酵素の活性中心¹⁰

1.2.1 水素移動の機構

NAD(P)Hによる還元反応においては、形式的にはヒドリド(H⁻)が移動する。しかし、この反応がWestheimer等が最初に提唱したように¹⁴⁻¹⁶、一段階のヒドリド移動で進行するのか¹⁷⁻¹⁹、あるいは、電子-プロトン-電子(電子-水素ラジカル)といった多段階反応で進行しているのか²⁰⁻²²といった議論が従来から盛んに行われてきた。この論争は、NAD(P)Hモデル系においてさらに活発になり、最近になってようやく、一般的な解釈を与えるため、多段階機構で進行すると言わざるを得ないという統一概念で落ち着きを見せてきたように思われる。このことについては、のちに1.3.5項で詳しく述べる。

1.2.2 水素移動の立体化学

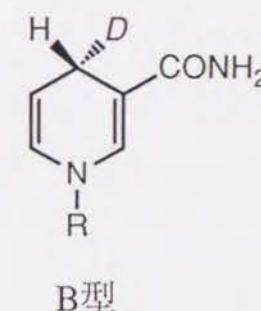
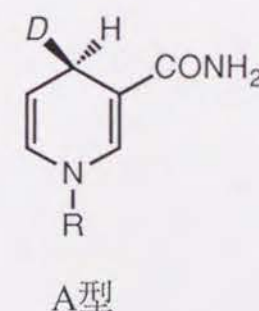
補酵素NAD(P)Hは水素移動反応そのものに関与する。水素供与基質としてアルコールを用いた場合に、そのα位の水素を重水素標識すると次のような生成物を与える²³。



同じNAD(P)Dを用いてCH₃CHOを還元すれば²⁴



となり、さらに得られたエタノールの絶対配置はR体である。このようにNAD補酵素のニコチンアミド基の4位の水素は厳格な立体特異性をもって移動する。またニコチンアミドの面に関しては、移動する水素(D)として次のように2つの立体配置が可能である。



図で、A型は*re*面(紙面表側)から重水素が入ったもので、*pro-R*水素がDに置き換わっており、B型は*si*面(紙面裏側)が反応に関与し、*pro-S*水素が重水素になったものである。NAD(P)Hはアポ酵素に比較的弱く非共有結合的に取り込まれているので、A(*pro-R*)型とB(*pro-S*)型の何れの水素移動形式を取るかは、アポ酵素によって支配されているといえる。

この立体選択性に関して、酵素への結合の様式が大きな影響を持っていると考えられる。これまで、乳酸脱水素酵素^{5,10}、マレイン酸脱水素酵素⁶、グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素^{10,12}等についてNADHとの結合がX線回折によって研究されており、表1-1に示すように、ニコチンアミド部と糖部分との回転角が大きく影響していることが示された(図1-4)。表から明らかなように、A型の選択性を示す酵素は*anti*-NADHの形で酵素と結合し、B型の酵素は*syn*様式で結合していることがわかる。

表1-1 各種脱水素酵素に結合したNAD(P)Hの配座

酵素	由来	サブユニット	選択性	χ, deg^a	Ref.
アルコール脱水素酵素	horse liver	s.u.1	A	142 (<i>anti</i>)	11
		s.u.2	A	139 (<i>anti</i>)	11
乳酸脱水素酵素	dogfish M ₄		A	106 (<i>anti</i>)	5
乳酸脱水素酵素	pig H ₄		A	159 (<i>anti</i>)	10
マレイン酸脱水素酵素	pig heart cytoplasmic	s.u.1	A	132 (<i>anti</i>)	6
		s.u.2	A	133 (<i>anti</i>)	6
グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素	lobster tail	s.u.1	B	-77 (<i>syn</i>)	12
		s.u.2	B	-69 (<i>syn</i>)	12

a ニコチンアミド部と糖部分のなす二面角^{25,26}($\angle C_{2(N)}-N_{1(N)}-C_{1(R)}-O_{(R)}$ 、 $-90^\circ < \chi < 90^\circ$ で*syn*、 $90^\circ < \chi < 270^\circ$ で*anti*となる。)

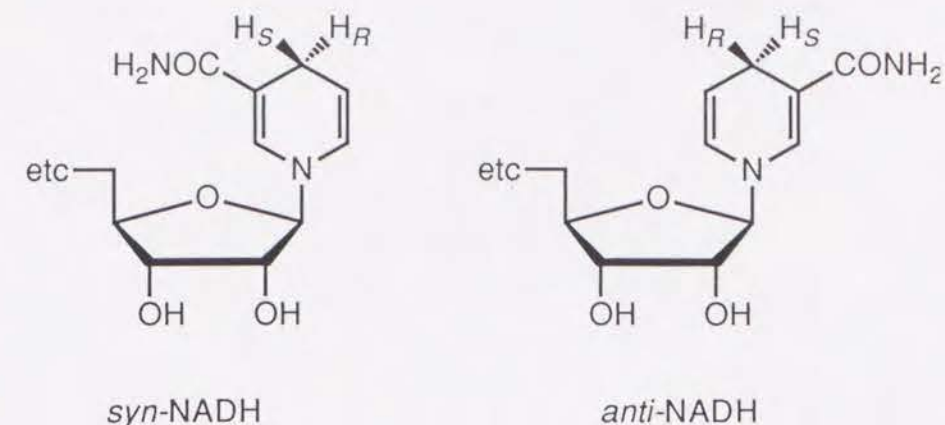


図1-4 *syn*-NADHと*anti*-NADH

Bennerらはこの立体選択性について、表1-2に示すように、その酵素の触媒する基質の反応性によって反応の立体化学が決定されるのではないかと提唱している²⁷。彼らは、式1-3の形で示される平衡定数を基質の反応性の尺度として用い、その対数の負の値 $-\log K_{eq}$ が11.2より大きい場合は*pro-R*水素を用い、11.2より小さい場合は*pro-S*水素を用いるとしている。

$$K_{eq} = \frac{[\text{ケトン}][\text{NADH}][\text{水素イオン}]}{([\text{アルコール}][\text{NAD}^+]}) \quad \text{式1-3}$$

また、Bennerらはさらに、逆アノメリック効果から*pro-R*水素が*pro-S*水素よりも反応性が低いと考え、”反応性に富む基質は反応性の弱い水素を用いてエネルギーの浪費を防ぎ、反応性の低い基質に対しては反応性の高い水素で還元する。”と考えている²⁷。



図1-5 *anti*-NADHにおける逆アノメリック効果²⁷

表1-2 NAD(P)Hからの水素移動反応における立体化学²⁷

酵素	EC no.	-logK _{eq}	立体化学
glyoxylate reductase	1.1.1.26	17.5	<i>pro-R</i>
glyoxylate reductase (NADP ⁺)	1.1.1.79	17.5	<i>pro-R</i>
tartronate-semialdehyde reductase	1.1.1.60	13.3	<i>pro-R</i>
glycerate dehydrogenase	1.1.1.29	13.3	<i>pro-R</i>
glycerol 1-dehydrogenase	1.1.1.72	12.8	<i>pro-R</i>
hydroxypyruvate reductase (NADP ⁺)	1.1.1.81	12.4	<i>pro-R</i>
malate dehydrogenase	1.1.1.37	12.1	<i>pro-R</i>
malate dehydrogenase (NADP ⁺)	1.1.1.82	12.1	<i>pro-R</i>
malic enzyme	1.1.1.38	12.1	<i>pro-R</i>
malic enzyme (NADP ⁺)	1.1.1.40	12.1	<i>pro-R</i>
L-lactate dehydrogenase	1.1.1.27	11.6	<i>pro-R</i>
D-lactate dehydrogenase	1.1.1.28	11.6	<i>pro-R</i>
ethanol dehydrogenase (yeast)	1.1.1.1	11.4	<i>pro-R</i>
glycerol 2-dehydrogenase	1.1.1.6	11.3	<i>pro-R</i>
glycerol-3-phosphate dehydrogenase	1.1.1.8	11.1	<i>pro-S</i>
homoserine dehydrogenase	1.1.1.3	10.9	<i>pro-S</i>
carnitine dehydrogenase	1.1.1.108	10.9	<i>pro-S</i>
3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	1.1.1.35	10.5	<i>pro-S</i>
3-hydroxybutyrate dehydrogenase	1.1.1.30	8.9	<i>pro-S</i>
3 β -hydroxysteroid dehydrogenase	1.1.1.50	8.0	<i>pro-S</i>
testosterone dehydrogenase	1.1.1.64	7.6	<i>pro-S</i>
3-oxoacyl-ACP dehydrogenase	1.1.1.100	7.6	<i>pro-S</i>
β -hydroxysteroid dehydrogenase	1.1.1.51	7.6	<i>pro-S</i>
oestradiol 17 β -dehydrogenase	1.1.1.62	7.7	<i>pro-S</i>

Deslongchampsは、立体電子効果によって、*syn*-NADHからH_S水素が反応し、*anti*-NADHからH_R水素が反応することを説明している(図1-6)²⁸。

また最近Bruiceらは、*syn*-NADHと*anti*-NADHとの間の反応性についてAM1による計算を行い、両者の間には1 kcal/molの差も無いという結果を報告している²⁵⁵。しかしこの報告には、ニコチンアミド環の配座をボート型にするとエネルギーが上がることや、基質のカルボニル酸素へのプロトン化が早いなど、従来の知見と矛盾する点が多く、この結果の解釈には充分

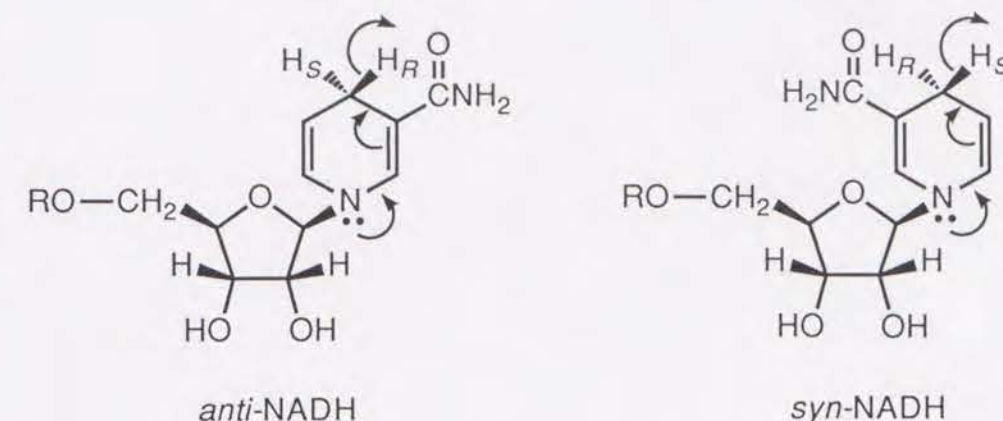


図1-6 *anti*-, *syn*-NAD(P)Hにおける立体電子効果²⁸

に注意が必要であろう。

このように、酵素がエネルギーの浪費を防ぐように進化してきたという説はAlberyとKnowles^{29,30}によって示されているが、Bennerらによって提唱されたfunctional modelはまさにこの典型的な例といえるであろう。

また、この相関関係はOppenheimerによってその例外が示されたが³¹、むしろそれらの方が除外されるべきであるとして、批判された³²。

しかし1985年、Bennerら自身がその例外を報告した^{32,33}。すなわち、yeast由来のアルコール脱水素酵素は*pro-R*選択性を示すのに対し、ショウジョウバエの一種である*Drosophila*由来のアルコール脱水素酵素は*pro-S*選択性を示したのである。このことは、”たとえ由来が違って、同じ反応を触媒する脱水素酵素は同じ立体選択性を示す。”という、Bentleyの第一法則³⁴に従わない例として注目された。

Schneider-Bermlöhrらは、さらに、グリセロール2-脱水素酵素に関して由来の違いによる補酵素の立体選択性の相異例を報告し、それらのサブユニットの分子量および活性部位に着目して、historical modelの立場から、”分子量が大きく、活性部位に亜鉛イオンを含むものは*pro-R*選択性を示し、逆に分子量が小さく亜鉛イオンを含まないものは*pro-S*選択性を示す。”という、新しい基準を提唱した³⁵(表1-3)。

表1-3 NAD(P)依存脱水素酵素のタンパク組成と立体選択性³⁵

脱水素酵素の 基質	由来	分子量	活性部位での 亜鉛の有無	立体選択性
アルコール	yeast	38000	+	pro-R
アルコール	horse liver	42000	+	pro-R
アルコール	<i>L. mesenteroides</i>	33000	+	pro-R
アルコール	<i>Drosophila melanogaster</i>	27000	-	pro-S
グリセロール	<i>B. megaterium</i>	36000	+	pro-R
グリセロール	<i>M. javanicus</i>	28000	-	pro-S
ソルビトール	sheep liver	35000 -40000	+	pro-R
リビトール	<i>Kelbsiella pneumoniae</i>	24000	-	pro-S

これを受けてBennerらは、活性部位に鉄イオンをもつアルコール脱水素酵素について報告している³⁶。彼らは、ケトンからアルコールへの変換の際、金属イオンの配位によって基質のカルボニル基が活性化(不安定化)され、さらに中間体のアルコキシドが安定化されることによって、 $-\log K_{eq}$ が大きくなり³⁷、立体選択性の境界がpro-R側にシフトするのではないかとし、functional modelの正当性をアピールしている。

その外に、Oppenheimer等によるNMRを用いた研究³⁸あるいは、Weimann等による NAD^+ とリチウムイオンとの錯体のX線結晶構造解析³⁹に代表される、NAD(P)H単独での配座から立体選択性を説明しようとした研究も盛んに行われている。また、1.3.6項で詳しく述べるように、各種NAD(P)Hモデルを用いた反応系でも色々なアプローチがなされている。

1.3 NAD(P)Hモデル化合物の化学

上にも述べたように、酵素反応の特徴は、その触媒効果と厳密な立体選択性、立体特異性にある。”そのような反応を実験室のフラスコの中で化学的に進行させることは出来ないものであろうか？”あるいは、”人工的なシステムから実際の酵素反応についての知見が得られないものか？”そういった興味から酵素あるいは補酵素モデルの化学に注目が集まった。

1.3.1 NAD(P)Hモデル化合物による種々の化合物の還元

酵素はアセトアルデヒドのような比較的単純なカルボニル化合物を還元することができるが、非酵素系で還元される基質にはかなり制約がある。

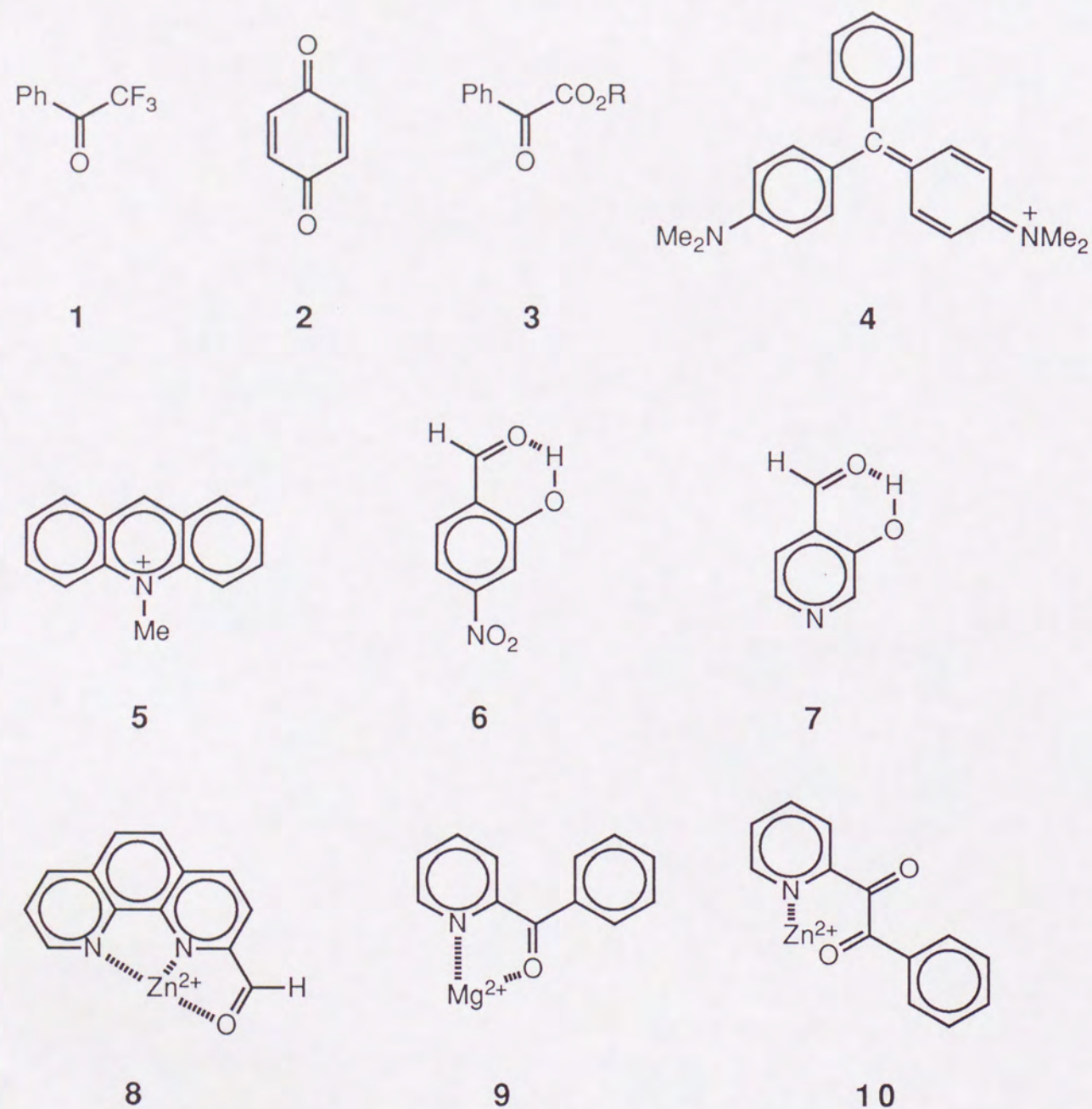
これまで反応の基質として用いられた化合物を分類してみると、

(1)トリフルオロアセトフェノン(1)⁴⁰⁻⁵⁷、p-ベンゾキノン(2)⁵⁸⁻⁶⁸、オルトギ酸エステル(3)⁶⁹⁻⁹⁹のように非常に強い電子吸引基を持ったカルボニル化合物

(2)マラカイトグリーン(4)¹⁰⁰やアクリジニウム(5)¹⁰¹⁻¹⁰⁸のような陽イオン
(3)2-ヒドロキシ-4-ニトロベンズアルデヒド(6)¹⁰⁹、3-ヒドロキシピリジン-4-アルデヒド(7)^{110,111}のように水素結合(あるいは一種の酸触媒)によってカルボニル基が活性化された化合物

(4)1,10-フェナントロリン-2-アルデヒド(8)^{112,113}や2-ベンゾイルピリジン(9)¹¹⁴、1-フェニル-2-(2-ピリジル)-1,2-エタンジオン(10)¹¹⁵のように金属イオンの配位によって活性化される化合物

の4つに大きく分けられる。ただし、(4)の例に関してはその後大きな議論をかもし出しており、金属イオンは、実際は基質の活性化よりはむしろNAD(P)Hモデル化合物の方を活性化しているのではないかという議論もなされた。このことについては1.3.3項で詳しく述べるが、いずれにしても、(3)の例も含めて、実際の酵素内で有効に働いている金属イオンやプロトン酸が、モデル系でも同じような触媒作用を示すことは非常に興味深いといえる。



上述した活性カルボニル化合物や陽イオンの他に、C=C結合¹²⁰⁻¹²⁵、C=N結合¹²⁶⁻¹³⁸、C=S結合^{139,140}あるいは生体内での反応と同様にO-O結合(ペルオキシド)^{141,142}もNAD(P)Hモデル化合物によって還元される。また芳香族化合物の還元¹⁴³やC-X単結合の還元的脱ハロゲン化¹⁴⁴⁻¹⁵²、脱ニトロ化^{153,154}、脱スルホン化¹⁵⁵⁻¹⁵⁷等も報告されている。化合物の一例を表1-4に示す。

表1-4 NAD(P)Hモデル化合物による種々の基質の還元

基質	生成物	備考	NAD(P)Hモデル	Ref.
			13	120
			13	120
		収率86 %	13	120
		収率7 %	13	120
			13	121
		R ¹ =R ³ =H, R ² =Ph R ¹ =R ² =H, R ³ =CO ₂ Et etc.	13	122
		R=Me, CH ₂ CO ₂ Me	13	123
			12	125
			12	125,126 132,135
		R ¹ =Et, R ² =H, R ³ =Ph R ¹ =Ph, R ² =H, R ³ =Bu R ¹ =Ph, R ² =Me, R ³ =Ph R ¹ =Ph, R ² =Me, R ³ =Bu	13	126
		ee=90%	(S)-28	127

(表1-4の続き)

		$R/S=85/15$	13	128
			13	130
			13	131
			38	133
		$R^1, R^2 = -(CH_2)_5-$	13	134
		$R^1=H, R^2=p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$		
		$ax. / eq. = 95 / 5$	13	136
			13	137
			12	139,140

(表1-4の続き)

H_2O_2	H_2O		13	141
$ROOR$	ROH	$R = t\text{-Bu, Ac}$	13	142
			11	143
$BrCCl_3$	$HCCl_3$		13	144
			12	145
$BrCH_2COPh$	CH_3COPh		13	146
$BrCH(CN)_2$	$CH_2(CN)_2$		13	146
$PhCH_2Br$	$PhCOCH_3$		12	147
$PhCOCH_2Br$	$PhCH_3 + PhC_2H_4Ph$		12	150
		$R = CO_2Et, Ph$	12	151
		$R = NO_2, Me, \text{etc.}$	12	152
			12	152
		$R = Me, NO_2, \text{etc.}$	12	152

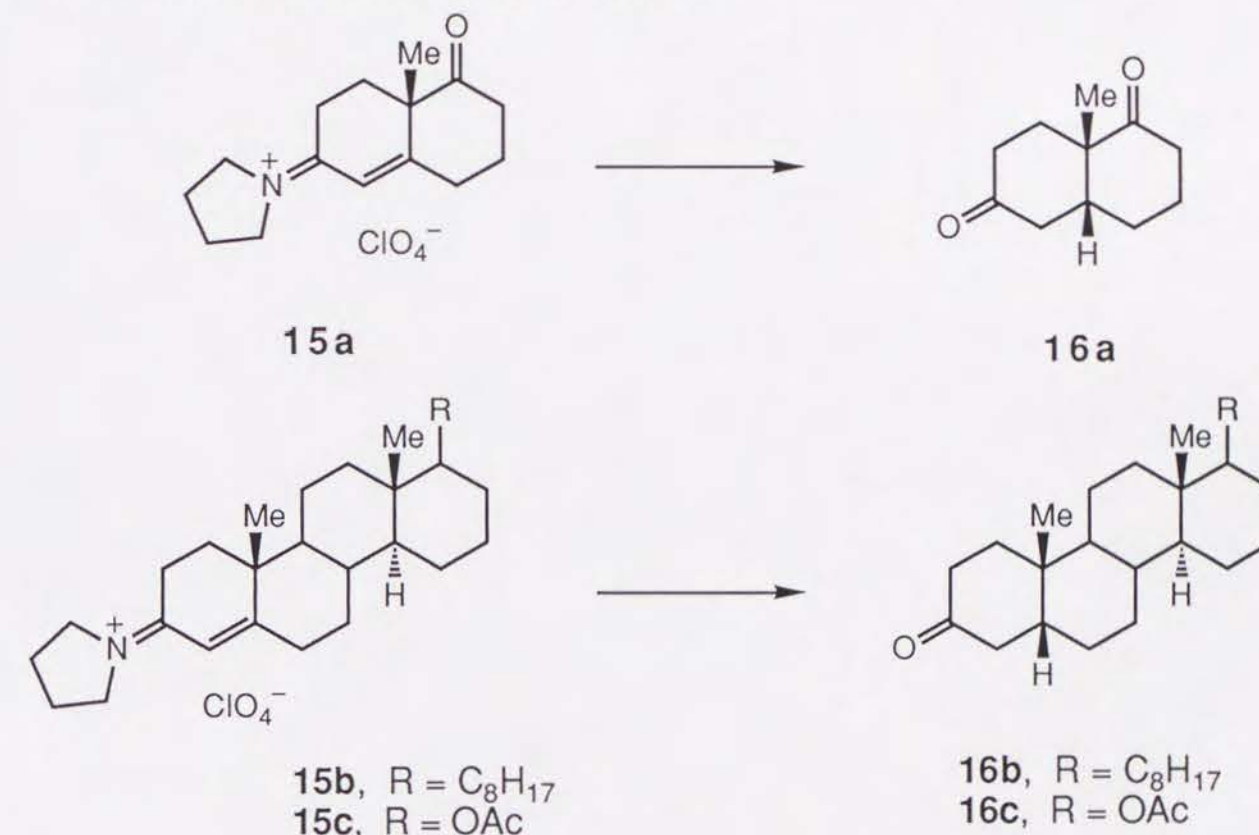
(表1-4の続き)

		$R^1=Et, R^2=CH_2CH_2COCH_3,$ $Y=CN$ $R^1=Et, R^2=CH_2CH_2CN, Y=CN$ $R^1=R^2=Me, Y=COPh$	12	153,154
		$R^1=Me, R^2=Me$ $R^1=Me, R^2=C_6H_{13}$ $R^1=Et, R^2=CH_2CH_2COMe$	12	155
		$R^1=Allyl, R^2=Ph$ $R^1=C_6H_{13}, R^2=Me$ $R^1=PhCH_2, R^2=Me$	13	156
			13	157
			13	157
<hr/>				
PNAH, 11	BNAH, 12			
Hantzsch エステル, 13	AcrH ₂ , 14			

1.3.2 NAD(P)H モデル化合物による不斉還元

NAD(P)H依存酵素の特徴の一つは、水素移動が基質に立体特異的に起こることである。立体選択性というこの酵素の大きな特徴に着目した例は以外に最近まで報告例がない。

Panditらは α,β -不飽和イミニウム塩(15)をHantzschエステル(4)とアセトニトリル中20時間還流すると還元反応が起こり、それぞれ対応する飽和ケトン(16)が得られることを1974年に見いだした¹⁵⁸。同様な反応はBNAHを用いても進行する。この報告は立体化学に関する最初の報告例として価値はあるが、もともと基質自身が規制している経路に沿った反応が進行しているだけで、当然とも言える結果である。



1975年大野らは、アミド部分に光学活性を持つジヒドロピリジン誘導体(17, PNPH)を合成し、過塩素酸マグネシウム存在下アセトニトリル中室温という温和な条件下でベンゾイルギ酸エチル(3b)を不斉還元し、20 %eeで対応するマンデル酸エチル(18b)を得ることに成功した^{57,159}。この反応に

関しては、その後詳細に検討が加えられ、マグネシウムイオンが立体選択性に関しても大きな役割を果たしていること^{159,160}、反応が進行していくに従い、生成してくるモデル化合物の酸化体と未反応の還元体がコンプレックスを形成して、立体選択性に影響を与えていること⁹⁶などが解明されている。

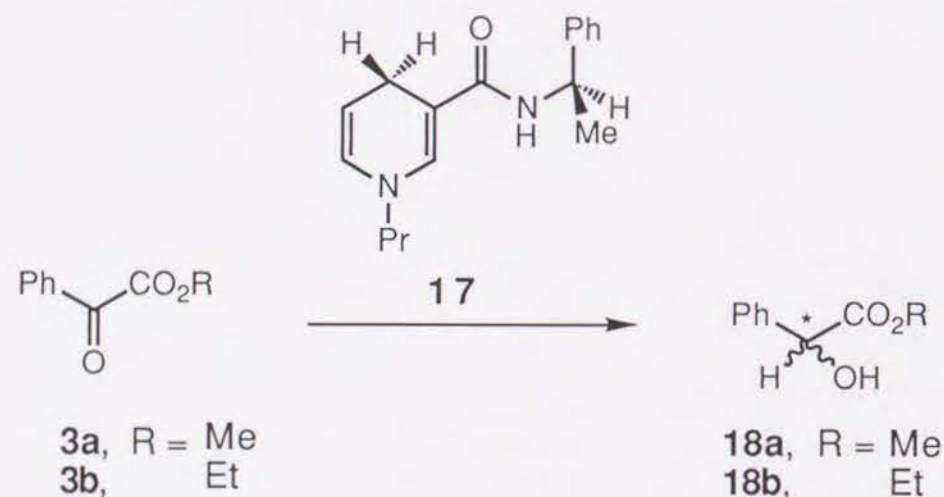
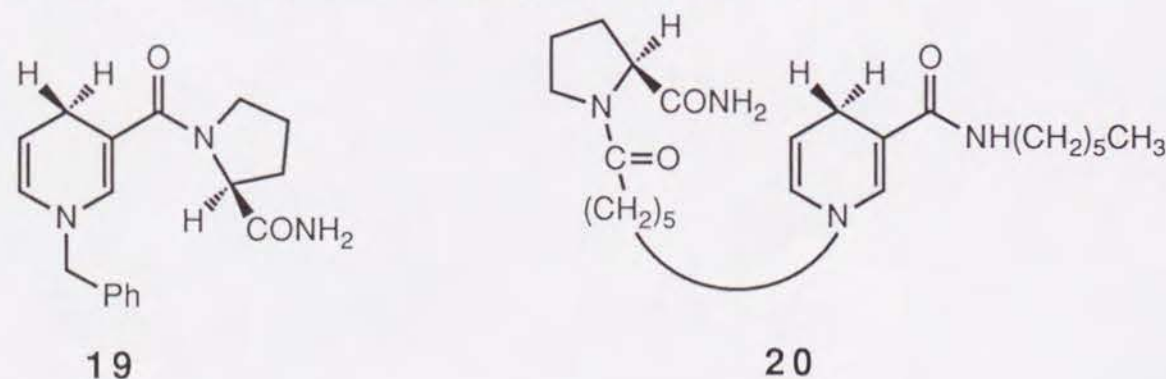


図1-7 17によるベンゾイルギ酸エステル(3)の不斉還元

この研究をきっかけにして、3位のカルバモイル基に光学活性を持たせたNAD(P)Hモデルが続々と合成され、不斉収率を向上させようという試みが盛んに行われた。その中でも井上らによる、側鎖に(*S*)-プロリンアミドを持った19による3bの還元は、(*R*)-18bを83 %eeで得ることに成功している。この際、マグネシウムの当量によって立体選択性が変化し、1/2当量の時最も高いeeが得られることも後に報告されている^{84,89}。また1位の窒素の置換基に(*S*)-プロリンアミドを導入した20では、同様に1/2当量のマグネシウムイオン存在下、90 %eeで(*R*)-18bが得られている^{79,85}。



さらに井上らは、2つのニコチンアミド部位を持った”ビス” NADHモデルを各種合成し^{86,87,161}、その中でも21¹⁶¹は、1当量(つまりニコチンアミド部位に対しては1/2当量)のマグネシウムイオン存在下でeeを98 %まで向上させることに成功した。彼らは図1-8の様なC₂対称を持った配座を経由して反応が進行し、ニコチンアミドの片側の面がブロックされることにより立体選択性が飛躍的に上がるものと考えた。

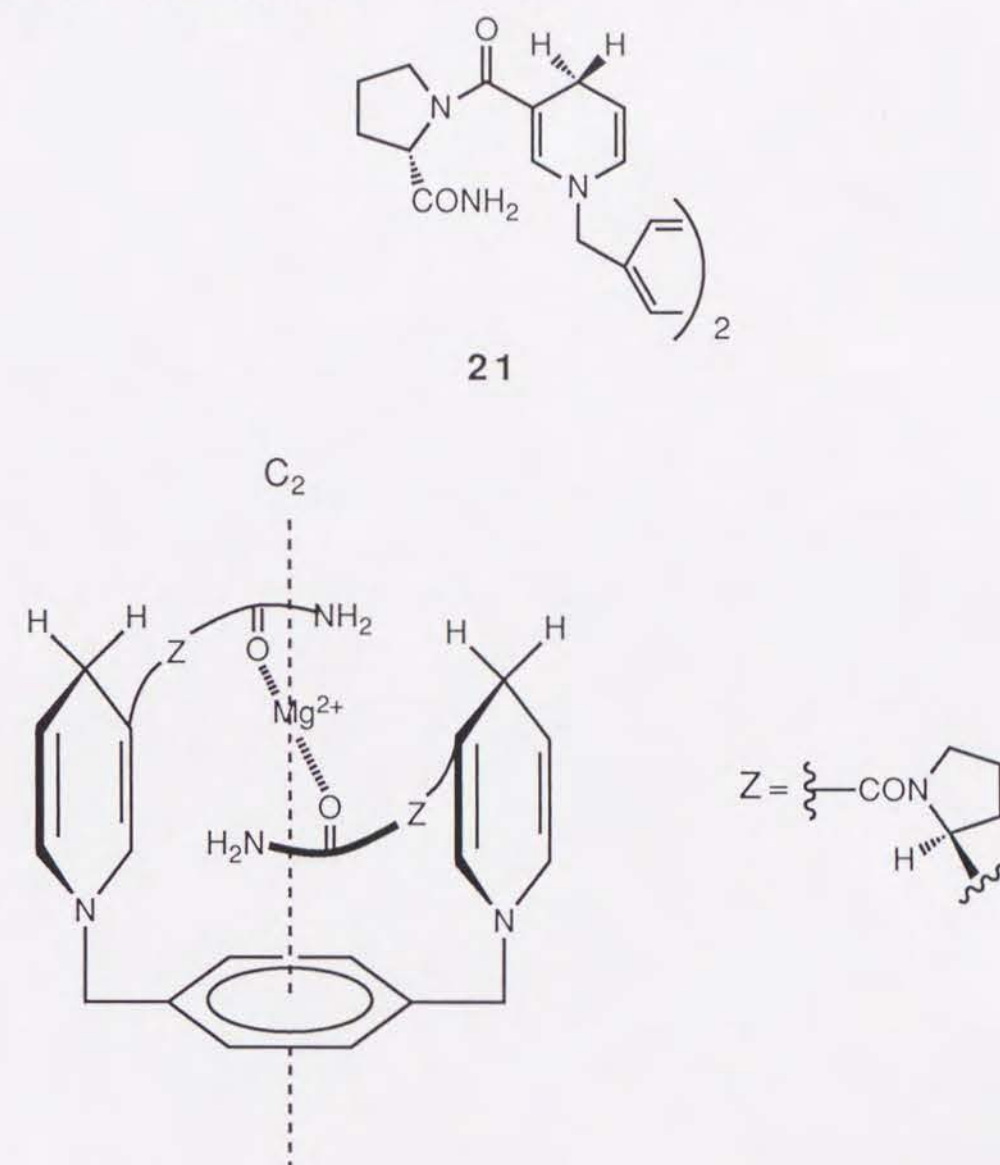
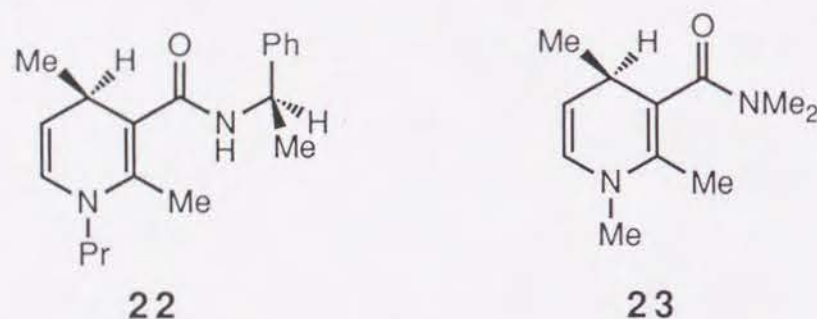


図1-8 21におけるジヒドロピリジン環の面制御¹⁶¹

このようなジヒドロピリジン環の面制御という観点から大野らは、4位の水素の一つをメチル基で置換した22(Me₂PNPH)の様なモデル化合物を合成

し、(R,R)-22を用いてベンゾイルギ酸メチル3aを還元し、(R)-マンデル酸メチル18aを98 %eeで得た^{94,162}。彼らは(S,R)-22を用いた還元では(S)-マンデル酸メチルが97 %eeで得られることから、22の3位の α -メチルベンジルアミンの立体配置は生成物の立体選択性には影響を与えないこと及び、マグネシウムイオンの存在しない系ではeeは16 %まで低下することも同時に報告している。



4位の炭素がメチル基で置換されたモデルはVekemansらによっても研究されており^{75,163}、23⁷⁵の様なモデルを用いて、-25 °Cで3aを還元し、96 % eeの23から反応時間1時間、92 %eeで(R)-18aを得ている。しかしこの反応を室温で行うと5分で反応が終了し、18aは60 %eeまで選択性が低下してしまう。マグネシウムイオンが存在しない場合は室温で100時間以上の反応時間が必要となる。また、23の酸化体のカルバモイル基の軸不斉の立体配置から、4位の水素とカルボニル酸素とが同じ方向を向いて反応していることがわかり、錯体での立体配置が図1-9の様に示された。

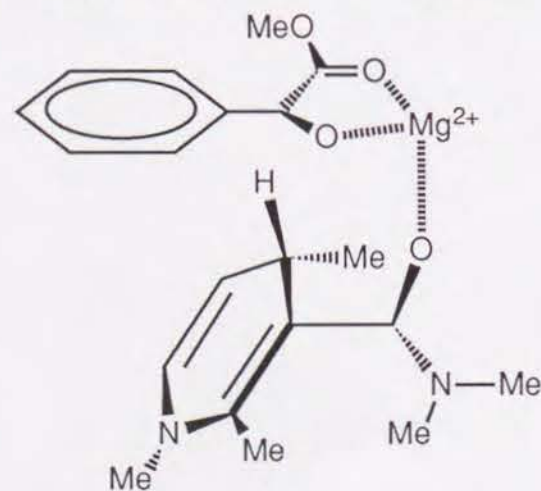
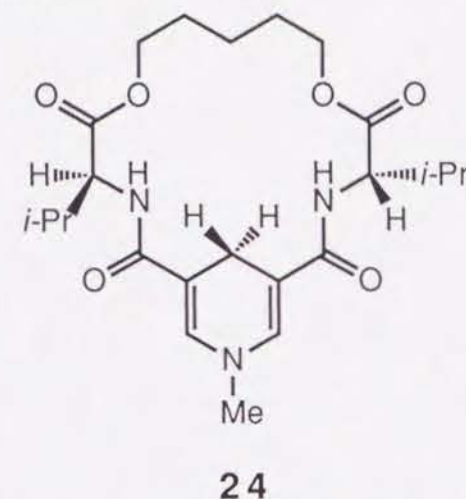
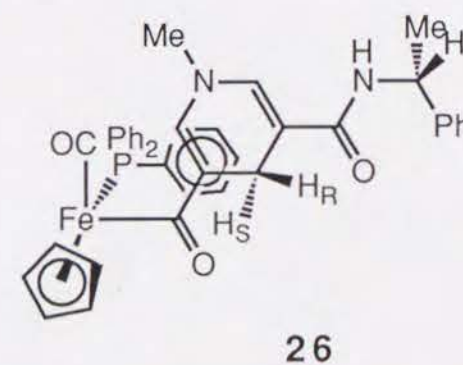
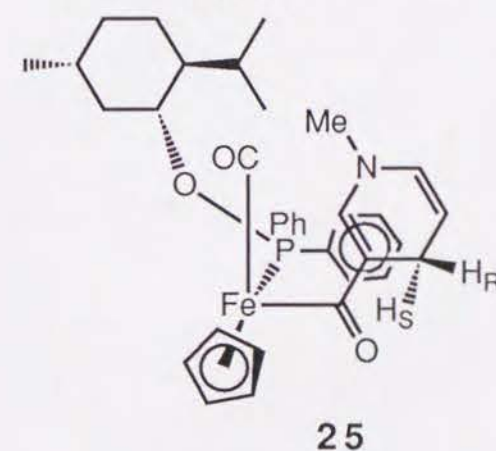


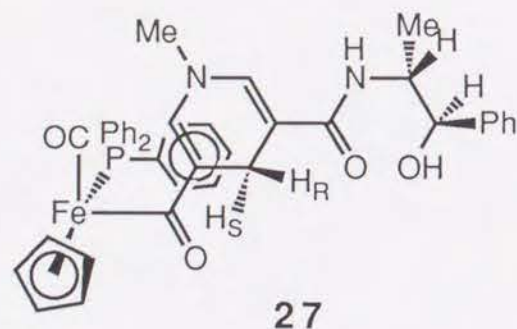
図1-9 23による還元反応の遷移状態⁷⁵

一方、また別のアプローチがKelloggらによってなされている¹⁶⁴⁻¹⁷⁰。彼らは、24の様なクラウン架橋型のC₂対称を持つモデルを各種合成し、4位の水素が全く等価になった状態で金属イオンの位置を規定することにより、立体選択性を向上させようと試みた。24は、L-バリン骨格を持ち、クラウン環ではなくメチレン鎖で架橋された化合物である。24を用いて3aを還元すると90 %eeで(S)-18aが得られる¹⁷⁰。

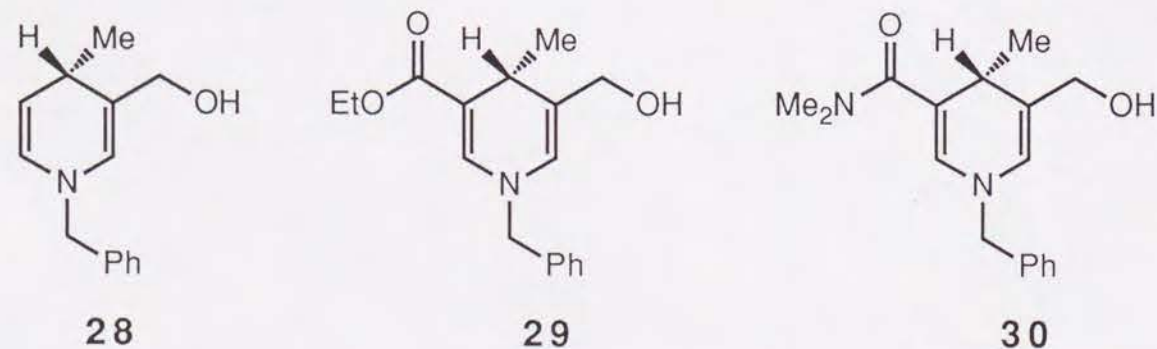


酵素反応では、ニコチンアミドの片方の面は酵素タンパクの壁でブロックされている。反応面の制御のモデル化という観点から考えると、ジヒドロピリジン環の片方の面に立体障害になるような大きな置換基を配置するのが自然なやり方であろう。このような試みは、Davisらによって精力的に行われ¹⁷¹⁻¹⁷³、25-27の様なモデル化合物が合成された。3bの還元反応において、25は52 %ee、26は89 %ee、27は98 %eeで(R)-18bを与える。特に27において水酸基によってマグネシウムイオンの位置が規定されていることは注目に値する。





C₃位にカルバモイル基を持たないジヒドロピリジン誘導体もNAD(P)Hの立体選択的還元反応のモデル化合物として多数報告されている。1986年にMayersは、28-30の様に、3位に水酸基を持ち、4位にメチル基を持った一連のNAD(P)Hモデル化合物を報告している¹⁷⁴。これらの化合物を用いた3aの不斉還元反応の立体選択性は、モデル化合物自身の光学純度が88 %前後であることを考慮に入れて見積ると28で95 %ee(*S*)、29で91 %ee(*S*)、30で62 %ee(*R*)となり、5位のエステル基の影響はほとんどなく、反応の立体選択性に影響を与えないが、アミド基は逆の立体配置を持つ生成物を与えるほど大きく関与していることがわかった(図1-10)。また3位の水酸基をOMeにすると、若干選択性が下がることも報告している。



また彼らは分子内に α -ケトエステル部位を持つ31を合成し、分子内反応も行っている¹⁷⁵。この反応自体の立体選択性は>99 %であり、錯体内での立体配置が図1-11の様に厳密に決まっている。この場合もモデル化合物の光学純度は90 %である。

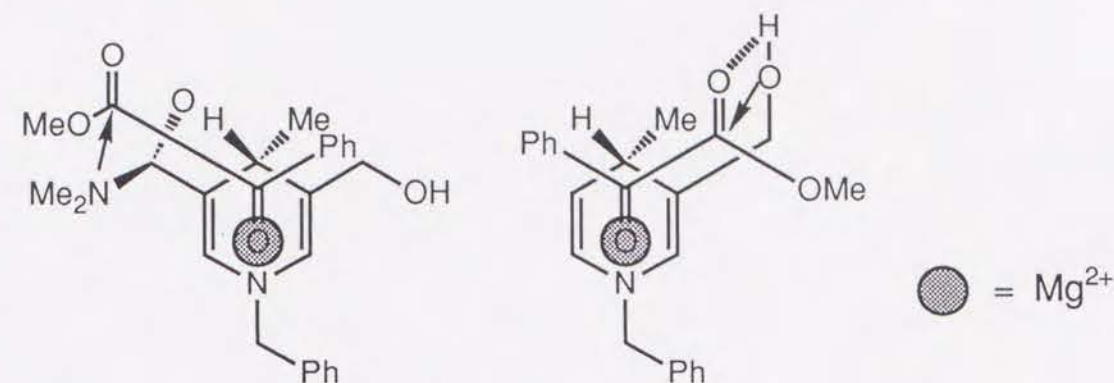


図1-10 28および30による還元反応の遷移状態¹⁷⁴

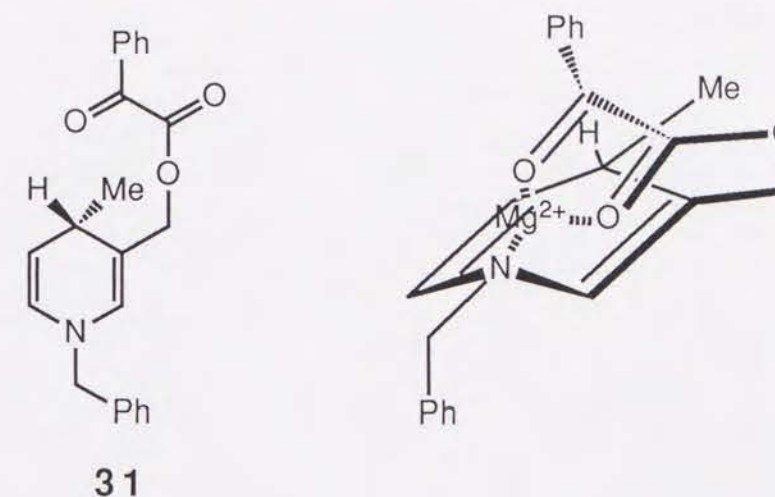


図1-11 31による分子内還元反応の遷移状態¹⁷⁵

岩田らは3位に光学活性なスルフィニル基を持った32を用いて3aを還元し、96 %eeで(*R*)-18aを得た⁷⁶。この高い立体選択性はキラル中心が反応点から2つの結合しか離れていないという様に説明できるが、錯体内での位置関係など詳しいことはよくわかっていない。表1-5に各種NAD(P)Hモデル化合物によるベンゾイルギ酸エステル3の不斉還元反応についてまとめた¹⁷⁶。

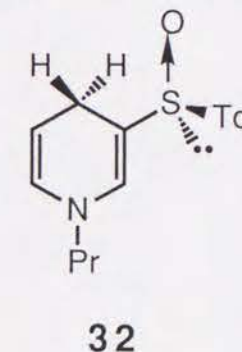
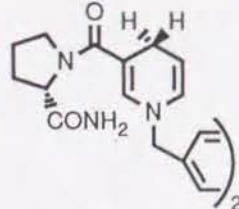
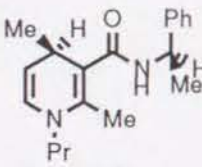
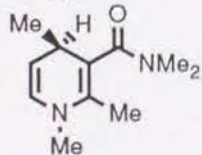
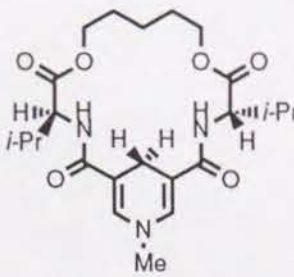
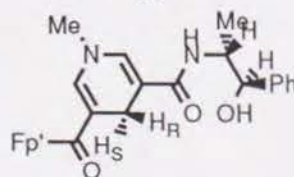
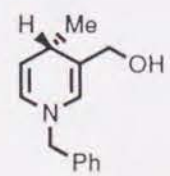
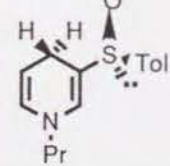


表1-5 種々のNAD(P)Hモデル化合物による3の不斉還元¹⁷⁶

NAD(P)Hモデル	モデル化合物のee (絶対配置)	18のee (絶対配置)	反応時間	
	21	100 (SS)	98 (R)	1時間
	22	100 (RR)	98 (R)	2日
	23	96 (R)	95 (R)	1時間 (-25 °C)
	24	100 (SS)	90 (S)	4日
	27	100 (RRS)	98 (R)	90分
	28	88 (SS)	94 (S)	5日
	32	100 (S)	96 (R)	7日

その他の不斉反応への試みとしては、ジヒドロピリジン環の1位にケラチン¹⁷⁷あるいは牛血清アルブミン(BSA)¹⁷⁸などのタンパク質を結合させたものがあるが、あまり良い結果は得られていない。また、アキラルなNAD(P)Hモデルを用いた、 β -シクロデキストリン存在下あるいはBSA、コラン酸ナトリウムミセル等の光学活性ミセル中での反応^{179,180}も試みられている。

1.3.3 NAD(P)Hモデル化合物による還元反応の金属イオン触媒機構

1.2節でも述べたように、アルコール脱水素酵素は、 Zn^{2+} イオンを活性中心に持っている。金属イオンが触媒となるNAD(P)Hモデル還元の基質のいくつかの例は1.3.1項の(3)で挙げたが、ここではもう一步踏み込んで述べたいと思う。

CreightonとSigman^{112,113}は1,10-フェナントロリン-2-アルデヒド(8)を基質として用い、PNAH(11)を用いて還元したが、彼らは、非酵素系でも金属イオンは基質を活性化するものと最初から思い込んでいる様に受け取れる。大野らはこの点を厳しく指摘し^{54,97,99,181}、 Mg^{2+} とNAD(P)Hモデル化合物との相互作用がUVスペクトルで検知されること、金属との相互作用が小さいと思われるベンゾイルギ酸エステル(3)の還元が Mg^{2+} によって加速されること、及び重水素同位体効果の結果(第1.3.5項で詳述)から、 Mg^{2+} はむしろNAD(P)モデル化合物の還元性(電子移動性)を助長していると考えている。これに対し、Gaseら¹¹⁴は、2-ベンゾイルピリジン(9)とBNAHとの反応速度を Mg^{2+} 濃度に対してプロットすると、極大点を通ること、及び Mg^{2+} の添加によって起こるNMRの化学シフト変化はBNAHより9で大きいことなどから、金属配位した9と配位しないBNAHが反応するとしている。

このような議論の問題点は、彼らが用いた基質の性質によるところが大きいと考えられる。つまり、3は金属との相互作用が小さく、8や9は相互作用が大きいので、 Mg^{2+} イオンは基質とモデル化合物のうち、どちらか配位しやすい方に配位して反応を触媒し、 Mg^{2+} が過剰にあると両方に配位してしまい静電的反発によって反応を阻害すると考えた方が良さそうであ

る。

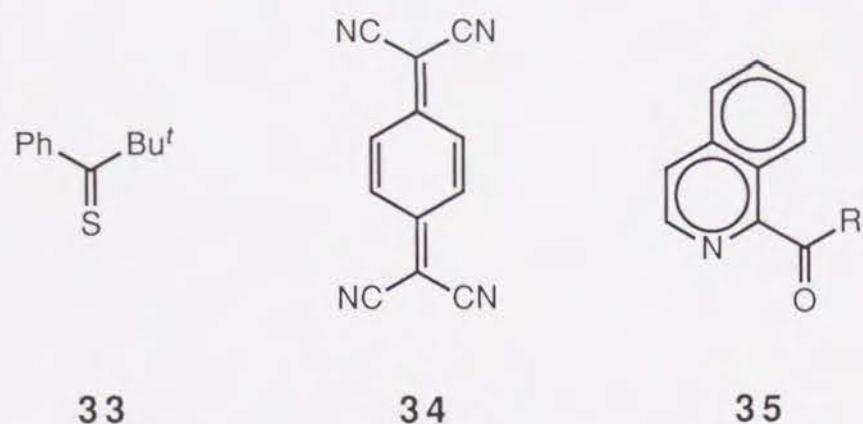
このように、金属イオンが反応速度に及ぼす効果には、

(i) トリフルオロアセトフェノン(1)⁵⁴やベンゾイルギ酸エステル(3)⁹⁹のように金属にほとんど配位しないような基質の場合は、金属イオンの添加により加速される。

(ii) チオピバロフェノン(33)¹⁸¹や7,7,8,8-テトラシアノキノジメタン(34)¹⁸²のように金属イオンがなくても反応するような活性の高い基質の場合は、金属イオンの添加により減速される。

(iii) 2-アシルピリジン(9)^{114,183}、1-アシルイソキノリン(35)¹⁸³のように金属イオンに対してNAD(P)Hモデル化合物と同程度の親和性を有する基質の場合は、金属イオンの濃度が高くなるにしたがって加速され、極大を与えて、減速していく。

という3つの型が観測される。



福住らはキノン誘導体を基質として用い、BNAH(12)による還元反応における Mg^{2+} の役割について詳しく報告している^{67,184}。ここでも、 Mg^{2+} による加速効果と減速効果の両方が観測されるが、この場合は、基質の反応性によってその様子が変わってくる。つまり、酸化還元電位の低い(反応性の低い)基質では反応が加速されるのに対し、酸化還元電位の高い(反応性の高い)基質では反応が減速され、その間の基質では Mg^{2+} の濃度が増えるにしたがって減速効果から加速効果へと移っていくというものである(表1-6)。

表1-6 Mg^{2+} イオン存在下でのBNAHのキノン誘導体による酸化反応速度

キノン	$k (M^{-1} \cdot s^{-1})$			
	0	Mg^{2+} の濃度(M)		
		0.01	0.1	1.6
DDQ	8.4×10^6	2.0×10^4	1.6×10^4	2.0×10^4
2,3-ジシアノベンゾキノン	7.2×10^5	4.6×10^4	2.8×10^4	6.0×10^4
クロラニル	1.0×10^3	4.0×10	1.8×10	5.6×10
プロマニル	7.3×10^2	6.0×10	2.4×10	6.1×10
2,6-ジクロロキノン	7.5×10	4.5	5.1	1.3×10^2
2,5-ジクロロキノン	5.0×10	2.9	3.0	9.6×10
クロロキノン	7.6	5.9×10^{-1}	1.0	5.3×10
ベンゾキノン	1.3×10^{-2}	8.0×10^{-2}	2.7×10^{-1}	1.9×10
メチルベンゾキノン	2.3×10^{-3}	1.4×10^{-2}	4.4×10^{-2}	3.0
2,6-ジメチルベンゾキノン	8.4×10^{-5}	9.9×10^{-4}	3.9×10^{-3}	1.7×10^{-1}
トリメチルベンゾキノン	1.3×10^{-5}	2.1×10^{-4}		4.0×10^{-2}

彼らは、12とキノンそれぞれについて Mg^{2+} 存在、非存在下でサイクリックボルタンメトリー(CV)を測定して酸化還元電位を求め、表1-7に示すように、12は Mg^{2+} の存在により酸化されにくくなり、反応性の低いキノンは逆に大きく反応性が上がるが、反応性の大きいキノンではほとんど変化がないことがわかった。このことからそれぞれの基質での Mg^{2+} 濃度による反応速度の変化が理解できる。また、このようにして求めた Mg^{2+} 存在、非存在下での12、キノンそれぞれの酸化還元電位の差から求まる反応推進力と反応速度定数の対数および重水素速度同位体効果との間に相関関係の成立することも証明し、この反応を矛盾なく説明している。

表1-7 Mg^{2+} イオン存在下でのBNAHおよびキノン誘導体の酸化還元電位

キノン	E_{red}° (V, vs. SCE)		
	Mg^{2+} の濃度(M)		
	0	0.01	0.1
DDQ	0.51	0.51	0.51
2,3-ジシアノベンゾキノン	0.28	0.25	0.31
クロラニル	0.01	0.03	0.03
ブロマニル	0.00	-0.04	0.00
2,6-ジクロロキノン	-0.18	-0.04	0.03
2,5-ジクロロキノン	-0.18	-0.04	0.01
クロロキノン	-0.34	-0.13	-0.03
ベンゾキノン	-0.50	-0.18	-0.01
メチルベンゾキノン	-0.58	-0.32	-0.10
2,6-ジメチルベンゾキノン	-0.67	-0.30	-0.28
トリメチルベンゾキノン	-0.75	-0.40	-0.27
BNAH	E_{ox}° (V, vs. SCE)		
	0.57	0.80	0.75

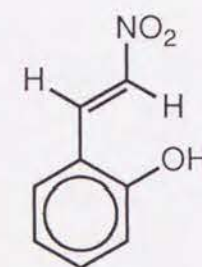
また Mg^{2+} によって生成物を含め反応の機構が大きく変わる例も報告されているが、それについては第1.3.5項で詳しく述べる。

1.3.4 NAD(P)Hモデル化合物による還元反応の酸触媒機構

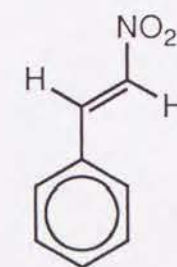
乳酸脱水素酵素やグリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素は、アルコール脱水素酵素とは異なり、ヒスチジン残基のプロトン化したイミダゾールを活性部位に持っていることを第1.2節で述べた。また第1.3.1項の(3)の例で示した6や7の様に、オルト位に水酸基を有する芳香族アルデヒド、ある

いはイミン、チオカルボニルなどはBNAH(12)やHantzschエステル(13)により還元できる。これらはプロトンを酸源とする酵素のモデル反応として適例である。

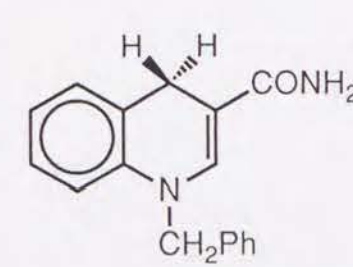
オルト位の水酸基の役割としては、(i)水素結合を通して原系で $\text{C}=\text{X}$ 結合を分極化する、(ii)遷移状態で生じる酸素上の負電荷を水素結合により安定化する、の二つの可能性がある。新海らは36の $\text{C}=\text{C}$ 結合の還元速度は β -ニトロスチレン(37)とほぼ同じであり、オルト位の水酸基の役割はほとんどないことを報告している¹⁸⁵。原系における $\text{C}=\text{C}$ 結合とOHの相互作用は、かなり弱く、この系では(i)の効果は最初から無いと考えられるし、(ii)の効果も認められなかった。このことから、オルト位の水酸基の効果が認められる系では、(i)の効果が働いて反応が加速されると結論された。



36



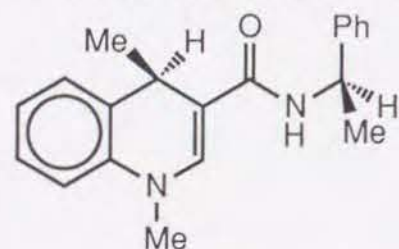
37



38

さらに新海らは、ジヒドロピリジン誘導体が酸に対して非常に不安定であるという弱点を克服するために、酸分解に敏感なジヒドロピリジン環の5,6位を保護した38のようなNAD(P)Hモデル化合物を用いた⁵³。38は種々のプロトン酸に対し、BNAHに比べて 10^3 - 10^4 倍の安定性を示す¹⁸⁶。この化合物を用いて、プロトン酸を添加してトリフルオロアセトフェノン(1)の還元をpH0.46-4.70の酸性条件下に行い、その影響を見た結果、この還元反応が一般酸触媒反応を受けていることがわかった⁵³。つまり、オルト水酸基あるいはプロトン酸による大きな速度増加は、(i)の特殊酸触媒により引き起こされることが多いが、(i)の効果がない場合には隠されていた(ii)の一般酸触媒効果が観測されるようになる。

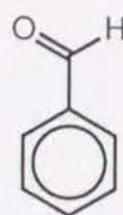
この後大野らは38よりも反応性の高いジヒドロキノリン誘導体である39, 40(Me₂MQPH)を合成し、さらにBF₃やAlCl₃などの非常に強いルイス酸を用いて、ベンズアルデヒド(41)やクロトンアルデヒド(42)のような非活性アルデヒドの還元を行った¹⁸⁷。



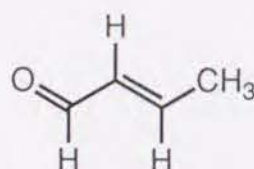
39



40



41



42

福住らは、酸に安定なNAD(P)Hモデル化合物としてAcrH₂(14)を用い、金属イオン触媒反応と同様にキノン誘導体を基質として用いて、pHの変化による基質の酸化還元電位の変化を測定した¹⁸⁸。その結果、pHが低くなるにしたがって、還元電位が高くなる、つまりキノンが還元され易くなることを示した。彼らは、それぞれのキノンに対して一電子還元電位(E_{red}^1)と二電子還元電位(E_{red}^2)のpH依存性を調べ、反応速度定数の対数と E_{red}^1 との間に直線関係の成り立つことは、この反応が最初に一電子移動を含む反応であることを示しているとしている。

このように、実際の酵素内で有効に働いている金属イオンやプロトン酸が、モデル系でも同じような触媒作用を示すことが非常に興味深いということは前にも述べたが、さらにそのような触媒機構をモデル系で詳細に検討することにより、実際の酵素反応の機構についてまた新たな知見が得られることもある。モデル化反応は、実際の酵素反応を調べていくうえで、非常に有効な手段の一つであるといえる。

1.3.5 NAD(P)Hモデル化合物による還元反応の多段階機構

第1.2.1項でも述べたように、NAD(P)Hモデル化合物による還元反応においては、形式的にはヒドリド(H⁻)が移動する。しかし、そのメカニズムを詳細に見た場合、大きく分類して3種類の可能性が考えられる。つまり、

(a) 一段階のヒドリド移動

(b) $e + H\cdot$ の二段階機構

(c) $e + H^+ + e$ の三段階機構

の3つである。Westheimerらは、(i) 溶媒からではなく、NAD(P)Hモデル化合物(BNAH, 12)の水素が直接基質に移動すること、(ii) 4位に重水素を持つ12を用いた場合には、速度同位体効果(k_H/k_D)が4-5になること、(iii) 基質のベンゼン環に電子吸引基を導入すると反応は促進されること、(iv) pH依存性がないこと、(v) 酸素の効果がないことなどから(a)の機構であると結論し¹³⁹、しばらくこの考えが受け入れられてきた^{110-112, 189-191}。しかし、このNAD(P)Hモデル還元が一電子移動を含む可能性があることが、多数報告されるに至った。例を挙げれば、

(i) 一電子酸化剤(Fe^{3+} あるいは電極反応)の還元剤として働く^{63, 192-197}。

(ii) チオケトン¹²は還元できるがヒドリド試薬であるNaBH₄では還元しにくい¹⁹⁸。

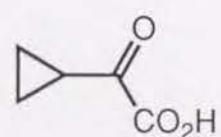
(iii) 4位に重水素を持つHantzschエステル(13)を用いたアルキル過酸化物の還元では k_H/k_D が1.58であるのに対し、アシル過酸化物では k_H/k_D が1.0になる¹⁹⁹。

(iv) チオケトン²⁰⁰、 α,β -ジケトン²⁰¹、Fe(ClO₄)₃あるいはCu(ClO₄)₂²⁰²、キノン誘導体^{66-68, 203}などとの反応中に、基質^{200, 201}及びモデル化合物^{202, 203}に基づくラジカルあるいは電荷移動(CT)錯体⁶⁶⁻⁶⁸がESR²⁰⁰⁻²⁰³及びUVスペクトル⁶⁶⁻⁶⁸で検知される。

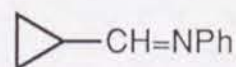
(v) 重水素を有するNAD(P)Hモデルの反応において、速度同位体効果(k_H/k_D)と生成物同位体効果(Y_H/Y_D)とが一致しない^{48, 103, 113, 105, 183, 204-206}。などが挙げられる。とくに(v)については、一段階のヒドリド移動と考えた場合には二つの同位体効果は一致しなければならないことから、二段階以

上の素反応過程が提唱されているが、この同位体効果の不一致については、最初にこのことを指摘²⁰⁴したChipmanら自身によってモデル化合物と基質である1との可逆的な付加体の生成及びその水和分解反応によるものであるとして訂正⁵¹されるなど、一大論争を巻き起こした。その他の論点として、1と同様の付加体が5と12でも確認されたこと¹⁰⁷、基質として用いた5と生成物である還元体(14)との間の重水素の交換反応が起こってしまう(isotope scrambling)こと^{207,208}や、二次速度同位体効果(k^H/k^D)を無視したこと²⁰⁸、非線系の遷移状態^{208,209}あるいはトンネル効果^{208,210}によるものであるとして重水素同位体効果の不一致を説明したものがある。

その他の一段階でのヒドリド移動の傍証としては、(i) NAD(P)Hモデル化合物の1位の置換基効果を調べた場合、Hammettの ρ 値が負になり、遷移状態でモデル化合物に陽電荷が生じていること²¹¹⁻²¹³、(ii) また逆に基質の置換基効果を調べた場合、Hammettの ρ 値が正になり、遷移状態で基質に陰電荷が生じていること¹⁹⁰、(iii) Marcus理論を元にして、反応速度と平衡定数から実際に移っていく(in-flight)水素の負電荷の大きさを見積ると-0.23となり、ヒドリド移動として妥当な値であること²¹⁴、(iv) シクロプロパングリオキシル酸(43)や、シクロプロパン環を持つシッフ塩基(44)をNAD(P)Hモデル化合物で還元しても、3員環が開環した生成物が得られないこと^{131,215}などがある。



43



44

しかし、以上のような実験結果を総合的に考えてみると、NAD(P)Hモデル化合物による還元反応は、一段階の(a)よりもむしろ(b)、(c)のような多段階反応で説明するのがより妥当である。基質あるいはNAD(P)Hモデル化合物の性質、反応条件によってそれぞれの素反応過程の寄与の度合いが変化し、それによって、見かけ上、一段階のヒドリド移動に見えるものから、一電子移動がはっきり観測されるものまで連続的に移り変わっていくと考えられる^{97,103,216}。

その様子をエネルギー図で表したのが図1-12²¹⁶である。まず、最初の電子移動過程が、続くプロトン(または水素原子)移動とはっきり区別できる場合が図1-12aであり、二段階目の活性化エネルギーが一段階目のそれよりも大きく、それぞれの過程が独立に観測され、また中間体がスペクトル的に検出できる場合もある。光化学反応や、電極反応がこの例にあたる。

図1-12bでは、プロトン(または水素原子)移動段階が電子移動過程と少し重なり合った状態を表している。この場合、電荷移動錯体はもはや安定な中間体ではなくなり、特別な場合を除いて観測されなくなる。また、この系で置換基効果を調べた場合、基質に生成してくる陰電荷(あるいはNAD(P)Hモデル化合物に生成してくる陽電荷)を安定化するような置換基は反応を加速するので、一段階のヒドリド移動であると結論されてしまう危険性を含んでいる。アクリジニウムイオン(5)や Fe^{3+} などの金属イオン、その他7,7,8,8-テトラシアノキノジメタン(34)などの強い電子欠乏性をもった基質との反応がこれにあたる。

さらに基質の電子欠乏性が小さくなると、図1-12cのように電子移動とプロトン(または水素原子)移動過程の間隔が小さくなり、ほとんど一段階のヒドリド移動と区別できなくなる。しかし、この場合でもC-H結合の開裂に先だって電子移動が起こり、その電子移動が反応の推進力となる。図1-12dは電子移動過程が完全に二段階目を含んだ状態を表しており、この場合にはじめて反応は一段階のヒドリド移動で進行するといえる。

図1-13^{97,216}は、各種の基質に対する Mg^{2+} イオンの効果を多段階反応から説明しようというものである。実線は Mg^{2+} の無い系、破線は Mg^{2+} の存在する系をそれぞれ表しているが、いずれの場合も、 Mg^{2+} イオンは多段階反応のうち、最初の一電子移動を主に触媒し、中間体を安定化すると考えられている。特に図1-13cの場合に見られるように、電子欠乏性の大きい基質の場合には中間体が安定化されすぎてかえって反応が阻害されることがある。

また、 Mg^{2+} イオンを添加すると速度同位体効果と生成物同位体効果が一致するという報告がある^{48,54,217}。 Mg^{2+} によって最初の電子移動が触媒されて、一段階目の活性化エネルギーはほとんど無くなり、実質的に一段階反

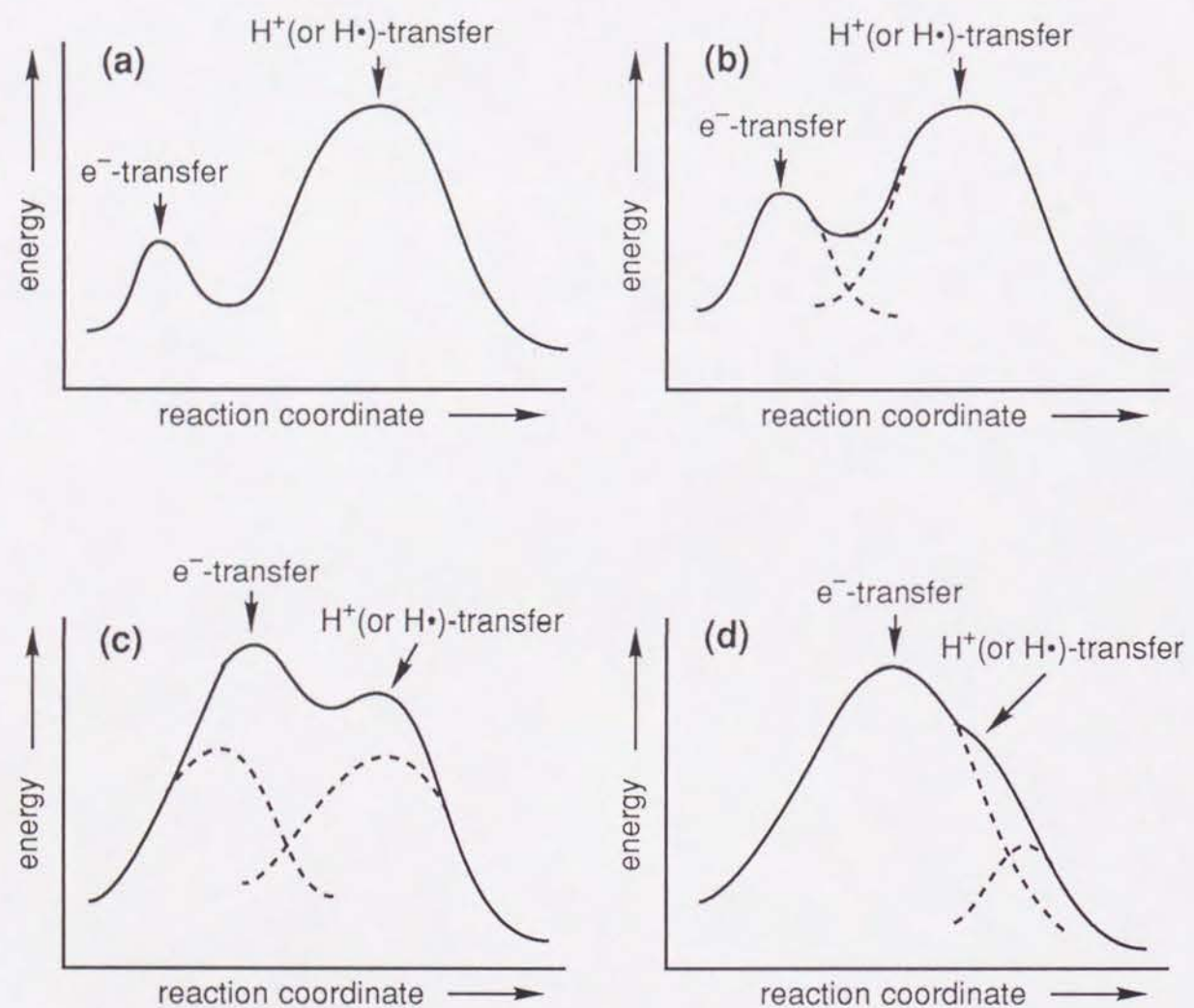


図1-12 NAD(P)Hモデル化合物による還元反応のエネルギー図²¹⁶

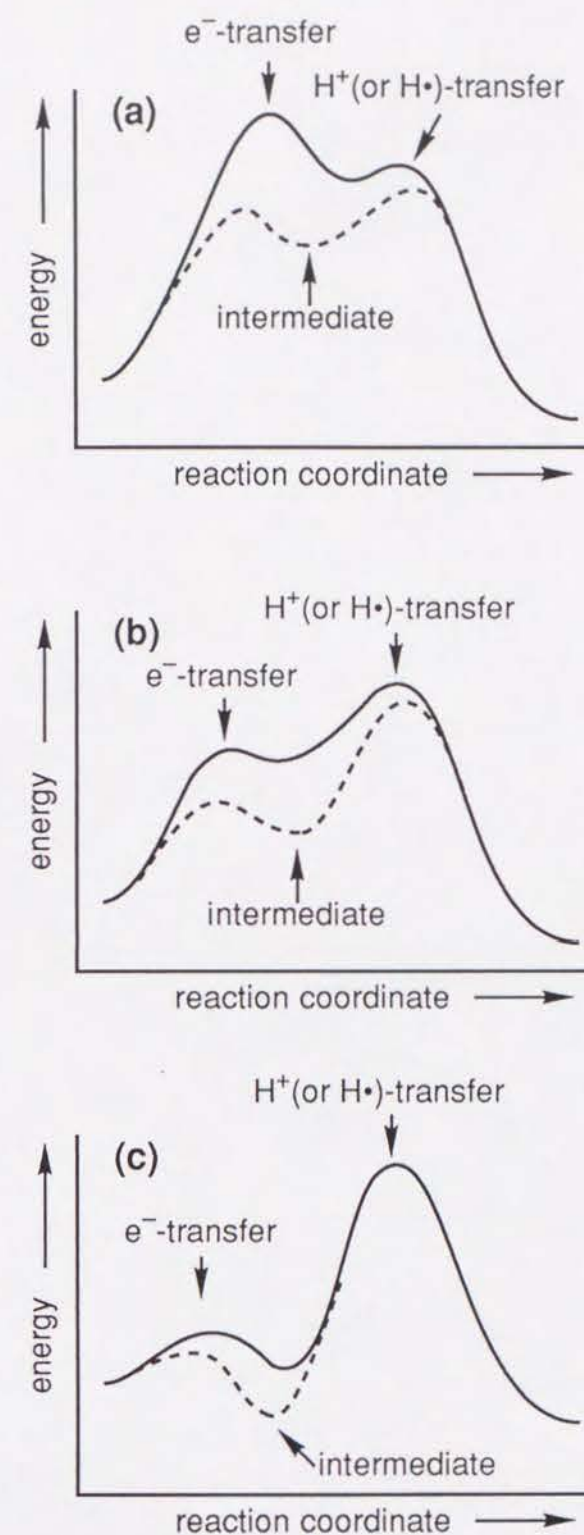


図1-13 NAD(P)Hモデル化合物による還元反応に及ぼす Mg^{2+} の効果²¹⁶

応の様になり、両方の同位体効果が一致したと考えられる^{48,54}(図1-14a)。また、アクリジニウムイオン(5)との反応のように、陽電荷を持った基質との反応の場合に Mg^{2+} によって減速される現象が起こる場合には、金属と錯体を作ったNAD(P)Hモデル化合物との静電的反発によって図1-14bのように電子移動に要するエネルギーが増大すると考えられる。

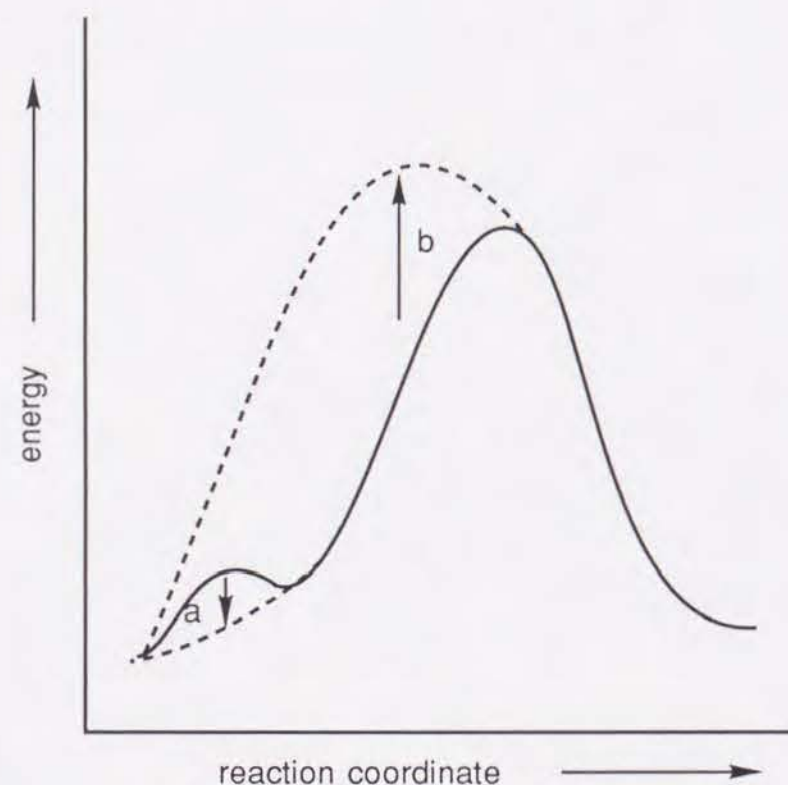


図1-14 Mg^{2+} による多段階機構から一段階機構への変動

1.3.6 NAD(P)Hモデル化合物による還元反応の立体化学

第1.2.2項で詳しく述べたように、酵素反応においてNAD(P)Hのジヒドロピリジン環の4位の2つの水素のどちらが反応に使われるかという疑問は酵素の進化の問題とも重ねて考えられ、これまで数多くの研究者によって取り上げられ、議論されてきた。その中でも特に注目されるのは、表1-2から導きだされたBennerらによる仮説²⁷である。ここでもう一度まとめると、次のようになる。

酵素は、できるだけエネルギーの浪費を避けた触媒作用を行うことができるように進化してきた。例えば、図1-15aの実線で示されるような多段階反応からなる酵素反応においては、最初から速い(すなわち活性化エネルギーの低い)ステップを触媒しても、反応全体の加速にはつながらない。むしろ図1-15aのiで示されるように、逆に次の段階に要するエネルギーが高くなるだけ不利になる。また、逆反応のエネルギーも高くなってしまう。最も進化した酵素というものは、各反応における活性化エネルギーが低くてしかも全体で大きな凹凸がなく逆反応も速い、図1-15bのようなエネルギー図を示す。図1-15aから図1-15bへ進化するためには、速い過程の触媒作用を避けて、最も遅い段階のみを触媒するように発達しなければならない(図1-15aのii)。このようにして省エネルギー、最大効果の触媒作用が発揮されるようになった。NAD(P)Hの*pro-R*水素は*pro-S*水素よりも反応性が低いので、活性な基質の反応を触媒する酵素は余分なエネルギーの浪費を避けるために反応性の低い*pro-R*水素を使い、逆に活性の低い基質の反応を触媒する酵素はその反応を加速するために反応性の高い*pro-S*水素を使うことによって図1-15bのように必要な段階だけを触媒することができる。

一方、Buckらは、1,4-ジヒドロニコチンアミドのカルバモイル基の役割に着目して、MINDO/3及びSTO-3Gによる量子化学的計算を行った^{218,219}。基質としてプロトン化されたホルムアルデヒドあるいはシクロプロペニル陽イオンを用い、 H_A , H_B の両水素について遷移状態の位置を計算し²¹⁸、その生成エンタルピーを水素移動に対する活性化エネルギーとして、カルバモイル基とジヒドロピリジン環との二面角(ϕ)に対する依存性を調べた(図1-16)。その結果、カルバモイル酸素が水素と同じ方向を向いたときにその水素が反応しやすくなるという非常に興味ある結果を示した²¹⁹。また彼らは、 Me_2PNPH (22)のX線結晶構造解析を行い、4位の水素とカルバモイル酸素とが結晶中において同じ方向を向いていることも報告している²²⁰。

大野らは、45(Me_3MQPH)が種々の基質を不斉還元し、酸化体である46(Me_3MQP^+)に変換されると、ジヒドロキノリン環とカルバモイル基の結合($\text{C}_3\text{-C}_{\text{carbonyl}}$)の自由回転がキノリニウム環の2つのメチル基による立体障

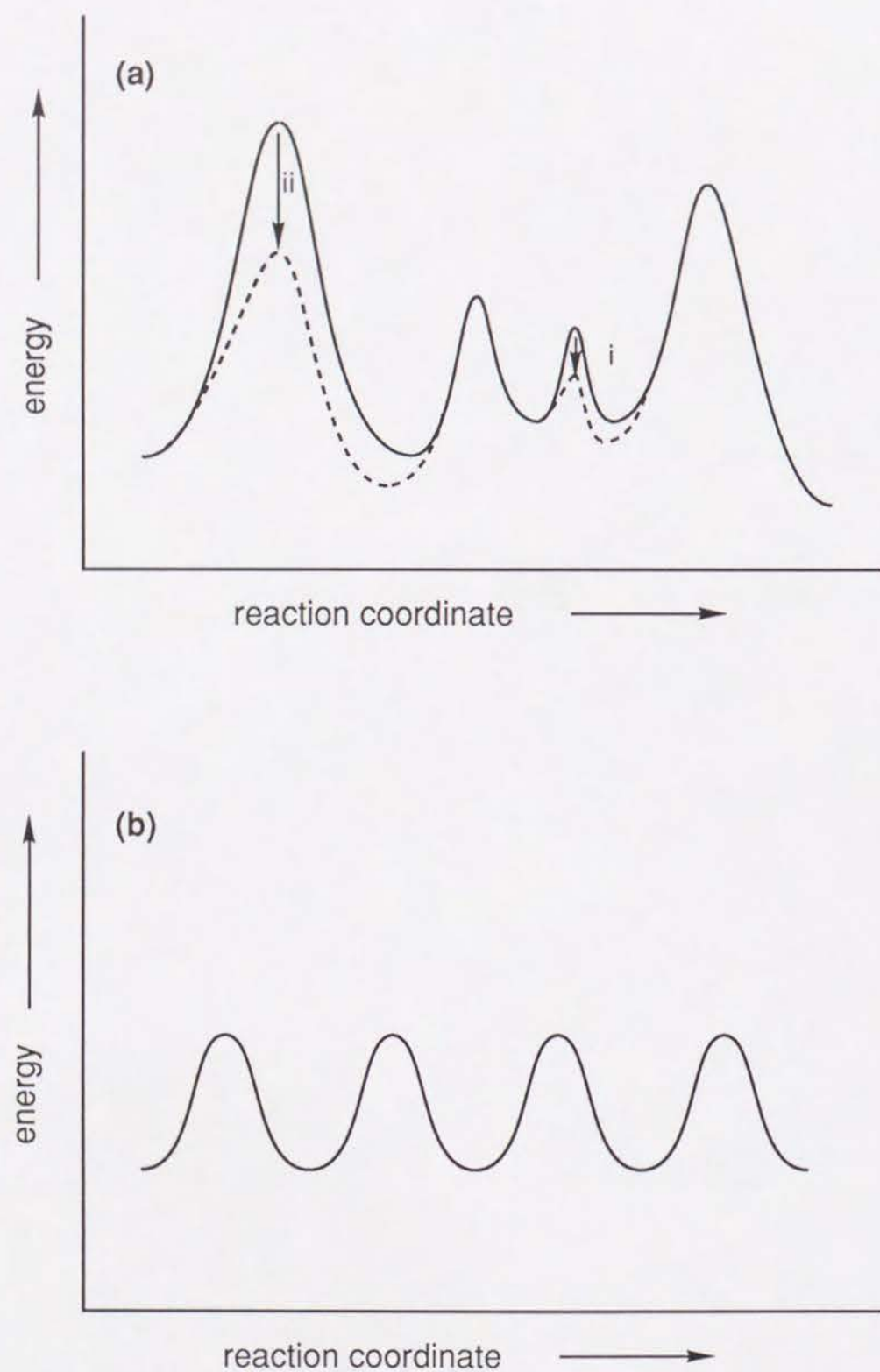


図1-15 反応のエネルギー図からみた酵素の進化

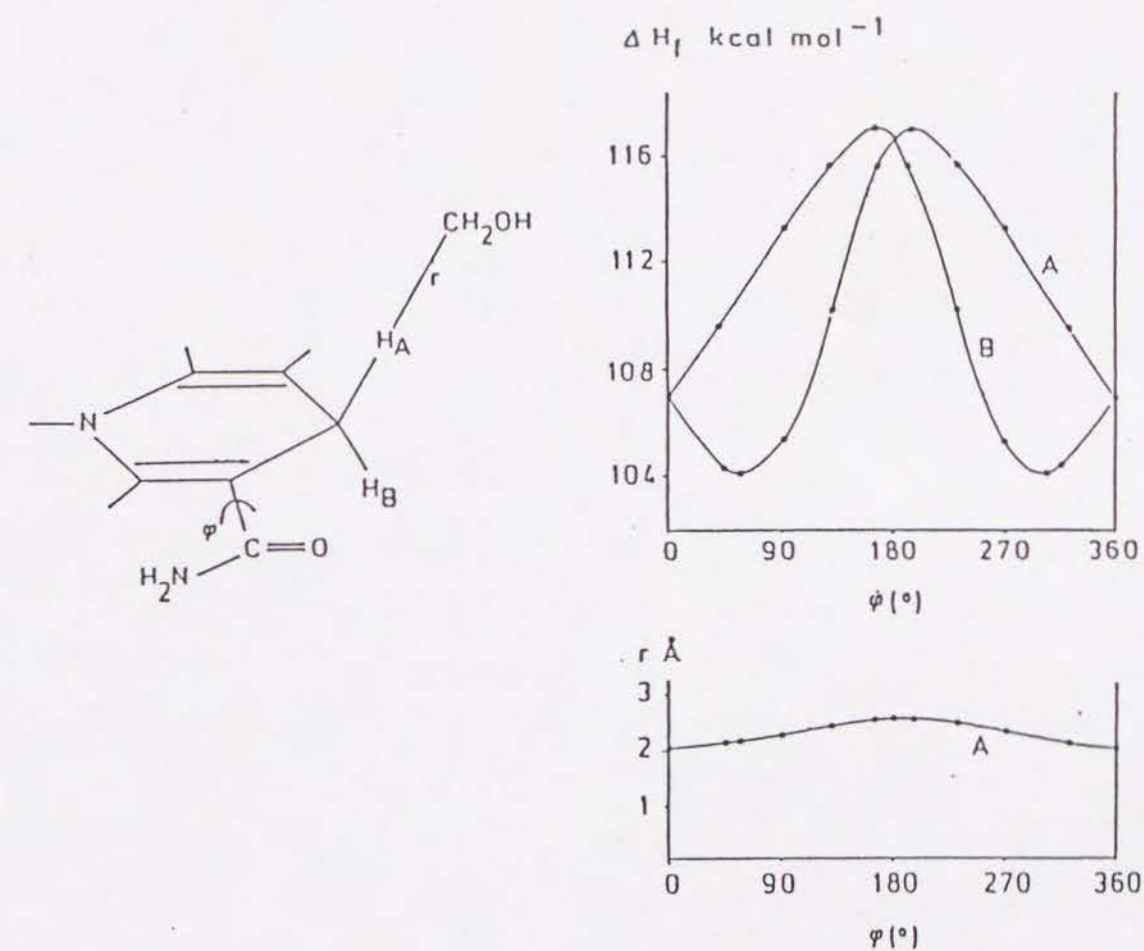


図1-16 $\text{CP} \cdots \text{H} \cdots \text{CH}_2\text{OH}^+$ の遷移状態における活性化エンタルピー(ΔH^\ddagger)および結合の長さ(r)とカルバモイル側鎖の二面角(ϕ)との関係²¹⁹

害によって阻害され、軸不斉に由来する2種の異性体が生じることを報告した²²¹(図1-17)。さらに大野らは、キノン誘導体を基質として用い、45の酸化反応を行うと、キノンの酸化力によって得られてくる生成物46の立体化学が違ってくるという非常に興味のある結果を報告した²²²。つまり、(4*R*)-45の酸化反応において、表1-8に示すように、酸化力の弱いキノンでは(11*S*)-46が多く得られるのに対し、酸化力の強いキノンでは逆に(11*R*)-46が多く生成してくる。この反応の遷移状態での4位の水素とカルバモイル酸素との配座関係を考慮すると、反応性の弱い基質との反応ではBuckらのいう、水素と酸素とが同じ方向を向いた活性な水素が反応に関与し、反対に反応性の高い基質との反応では水素と酸素が逆を向いた不活性な水素が反応していることになる。つまり、Bennerらの提唱した酵素の化学進化のモデルが有機化学的に存在しうるものであることが証明されたことになる。

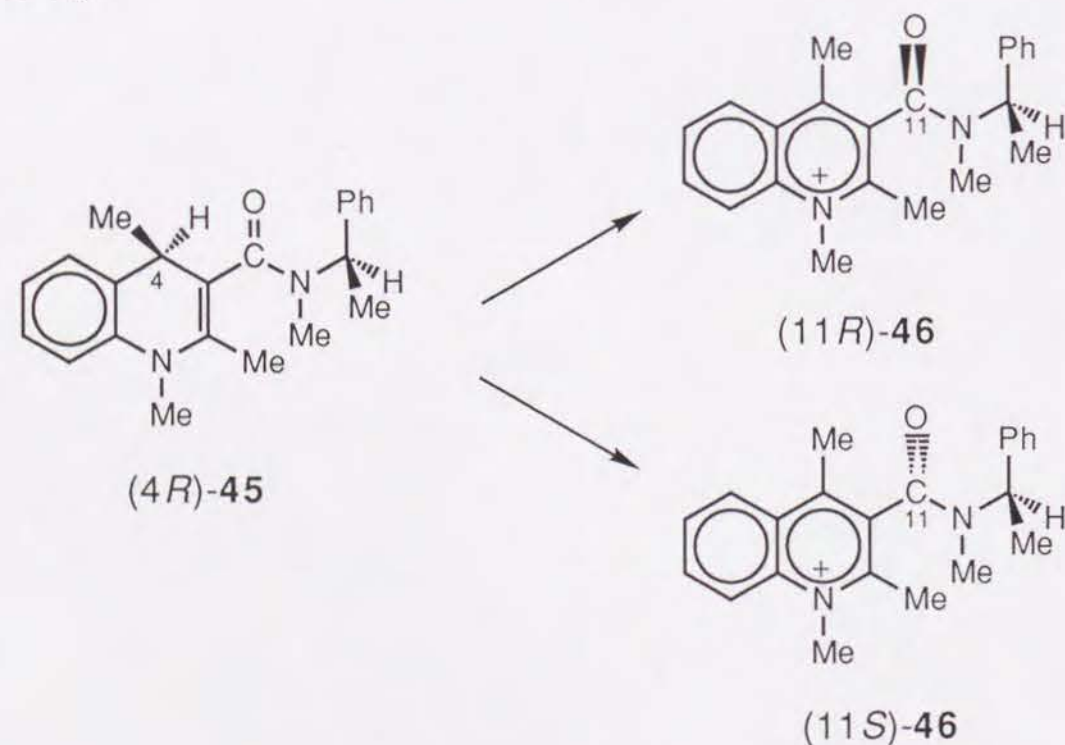


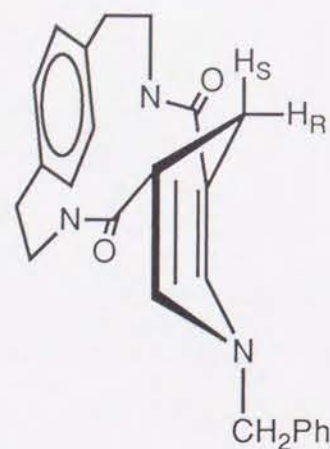
図1-17 45から46への酸化反応における中心不斉-軸不斉の変換

表1-8 キノン誘導体による(4*R*)-45の酸化反応における立体選択性²²²

キノン	E° (V vs. SCE)	R/S	収率 (%)
anthraquinone	-0.94	1/4	20
duroquinone	-0.84	1/2	64
methoxy- <i>p</i> -benzoquinone	-0.62	2/3	40
<i>p</i> -benzoquinone	-0.51	2/3	40
2,5-dichloro- <i>p</i> -benzoquinone	-0.18	1/1	33
chloranil	+0.01	9/1	50
2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone (DDQ)	+0.51	5/1	54

また、Eklundらは馬肝臓アルコール脱水素酵素とNADHとの結合部位のX線結晶構造解析で、ニコチンアミド環のカルバモイル基が環平面に対して30°ほどH_A水素側に傾いた配座になっていることを報告している¹¹。この場合も、反応する水素の方向にカルバモイル酸素が向いていることになり、興味深い事実であるといえる。

Verhoevenらは、また違った観点から、ニコチンアミドの4位の水素の反応性の違いをモデル化した²²³。彼らが新しいNAD(P)Hモデルとして合成した、C₃とC₅を架橋した化合物47は、ジヒドロピリジン環のボート型配座の反転が抑制されており、4位のアキシアル水素がエカトリアル水素と交換することはない。この化合物の4位水素の交換反応速度は、アキシアル水素がエカトリアル水素の2倍から9倍速く、Levyらによって提唱されたアキシアル水素の反応性の高さ²²⁴を実証した。彼らはMINDO/3による計算も行い、アキシアル水素の反応性の高さの理由の一つに、1,4-ジヒドロピリジン環のπ電子のHOMOとアキシアル水素が脱離しつつある遷移状態におけるC₄-H結合のLUMOとの軌道の重なりをあげている(図1-18)。



47

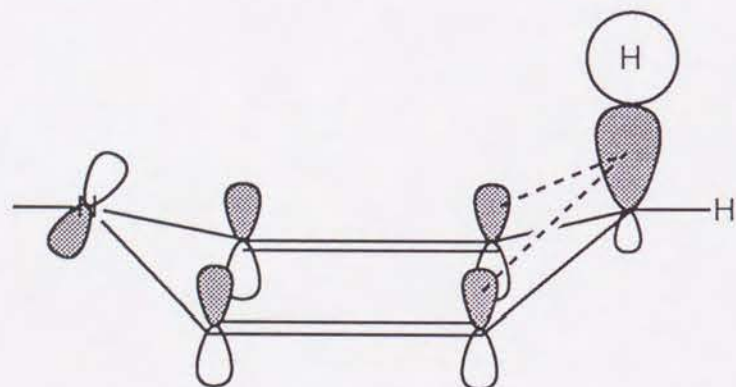
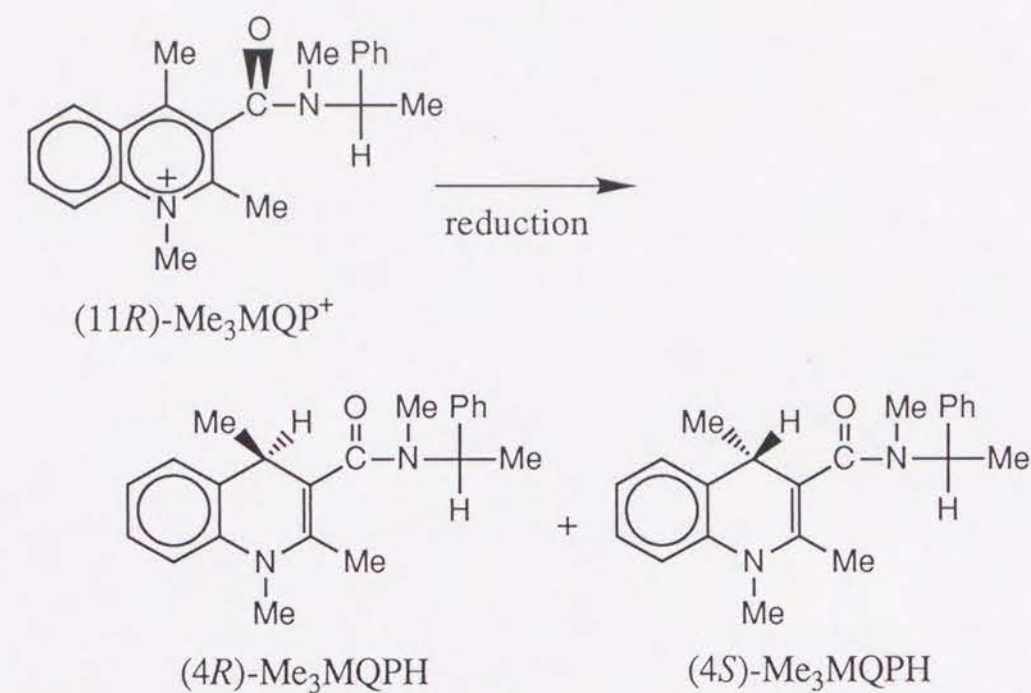


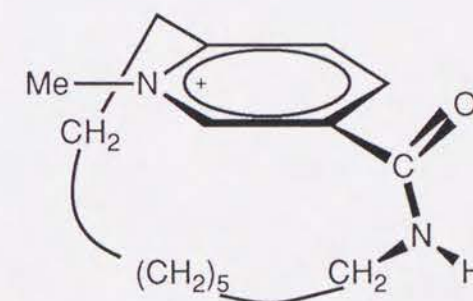
図1-18 遷移状態における π -軌道のHOMOとC-H結合のLUMOとの重なり

NAD(P)⁺モデル化合物を各種の還元剤で還元する反応においても、カルバモイル酸素の向きが大きな影響を持っていることが報告されている。例えば、カルバモイル酸素の向きが固定されているR-46をチオ硫酸ナトリウム²²¹、PNAH(11)²²⁵や(4S)-Me₂PNPH(22)²²⁵を用いて還元すると、表1-9に示すように、どの場合もカルバモイル酸素が向いた方向から還元が起こることがわかる。Buckらはカルバモイル酸素とアキシアル水素の効果の両方を併せ持つNAD(P)モデル48が、チオ硫酸ナトリウムによっても95%以上の選択性で、カルバモイル酸素(アキシアル)側からの還元が起こることを報告している²²⁶。

表1-9 種々の還元剤による(11R)-Me₃MQP⁺の還元反応における立体化学



with Na ₂ S ₂ O ₄	3 3	:	6 7
with PNAH	7	:	9 3
with (4S)-Me ₂ PNPH	3	:	9 7
with (4R)-Me ₂ PNPH	—	6 % Yield	—



48

第2章 重水素を有するNAD(P)Hモデル化合物の酸化反応における多段階機構²²⁷

2.1 序論

第1.3.5項で詳しく述べたように、NAD(P)Hモデル化合物からのヒドリド移動反応は、電子-プロトン-電子の多段階機構によって統一的に解釈される。それぞれの基質に対する反応に応じて電子移動の寄与の度合いが違っているために、一電子移動の色彩が強いものから、ヒドリド移動的なものまで、様々な機構が連続的に観測される。この章では4位に重水素を有するNAD(P)Hモデル化合物のキノン誘導体を用いた酸化反応を行い、その生成物同位体効果(Y_H/Y_D)から、反応の多段階性を確認した研究について述べる。

2.2 結果と考察

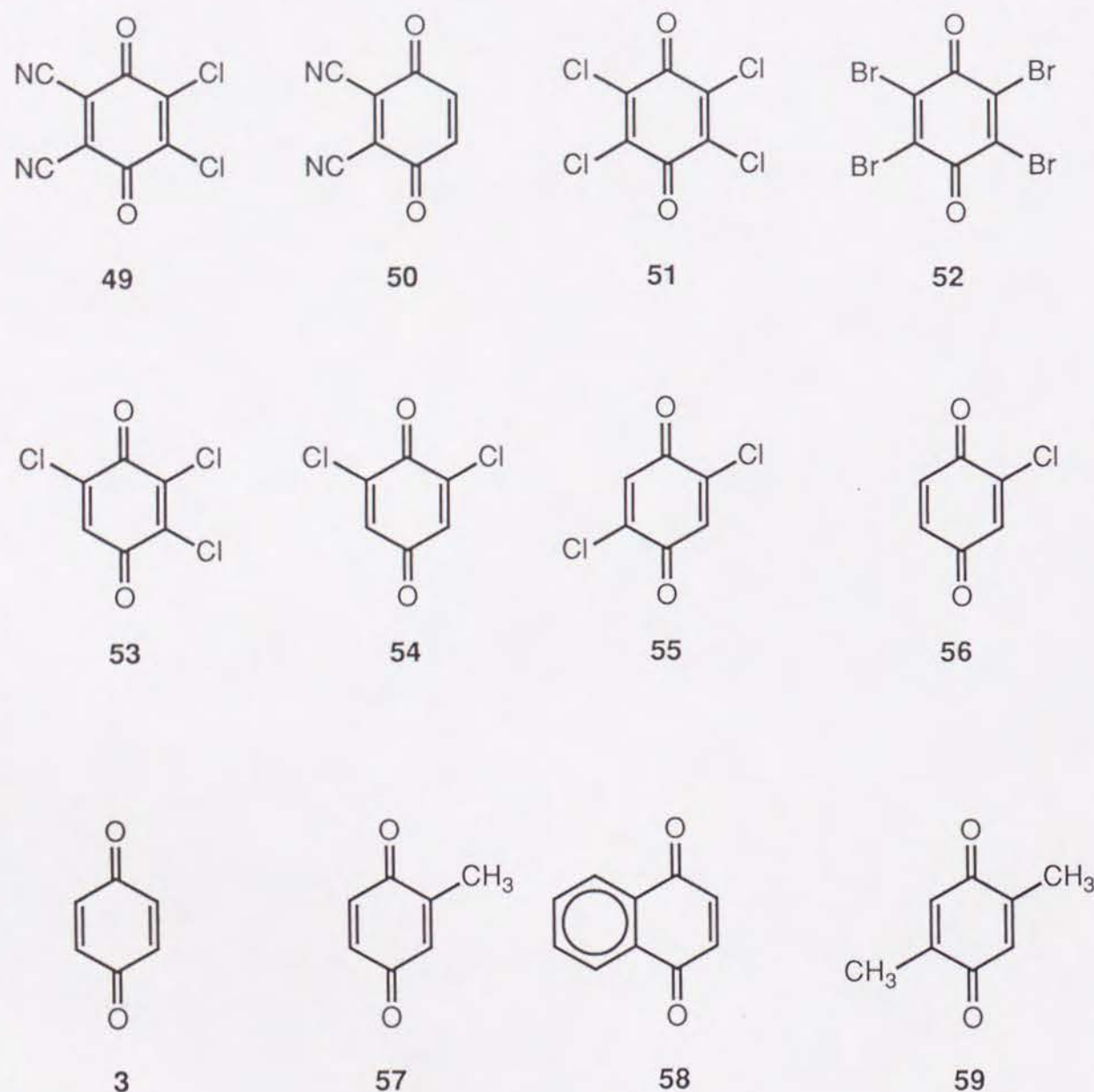
NAD(P)Hモデル化合物としてBNAH(12)およびその4位の水素の1つだけを重水素化したBNAH-4-*d*を用い、アセトニトリル中25℃で種々のキノン誘導体を酸化剤として酸化反応を行った。その生成物の重水素含有率から実際に反応した水素と重水素の比(Y_H/Y_D)を見積り、報告されている一次速度同位体効果の値(k_H/k_D)^{66,184}と比較した。結果を表2-1に示す。

この方法は、還元された基質の同位体含有率を調べる従来の方法と違って、反応後の同位体の交換反応を考慮する必要がなく、さらに副反応の影響も除外することができる。今回の結果では、副生成物は全く確認されておらず、得られた Y_H/Y_D の値は反応に関与した同位体の比をそのまま表しているといえる。

表2-1 キノン誘導体によるBNAHの酸化反応における生成物同位体効果と速度同位体効果

キノン	$E^{\circ a}$	Mg ²⁺ 非存在下			Mg ²⁺ 存在下		
		収率 (%)	Y_H/Y_D	k_H/k_D	収率 (%)	Y_H/Y_D	k_H/k_D
49	+0.50		1.84	1.5	20	1.90	2.0
50	+0.28	10	1.97	2.6	4	2.11	4.3
51	+0.01		2.30	5.3	43	2.27	5.9
52	0.00	100	2.36	5.2	48	2.29	5.8
53	-0.09	100	2.55		40	2.22	
54	-0.18		2.47	5.6	11	2.41	5.8
55	-0.18		2.53	5.5	11	2.43	6.3
56	-0.34		2.62	6.1	100	2.31	5.4
3	-0.50	30	3.13	6.2	100	2.29	5.1
57	-0.58	65	3.65	5.9	100	2.30	5.2
58	-0.66	37	4.5		100	2.62	
59	-0.67	15	5.1	5.6	100	2.42	4.6

a vs. SCE.



k_H/k_D の値は、マグネシウムイオンの存在、非存在にかかわらずMarcus式によく一致し、キノンの酸化還元電位を横軸にとり、 k_H/k_D を縦軸にとると図2-1のようにベル型の曲線になる^{66,184}。Kreevoyらによれば^{228,229}、このことがすなわち一段階のヒドリド移動である証拠であることになるが、それでは Y_H/Y_D の値との不一致は説明できない。つまりこの反応は、速度決定段階(rate-determining step)と生成物決定段階(product-determining step)が別の段階となっている多段階反応によってのみ、理解することができる。

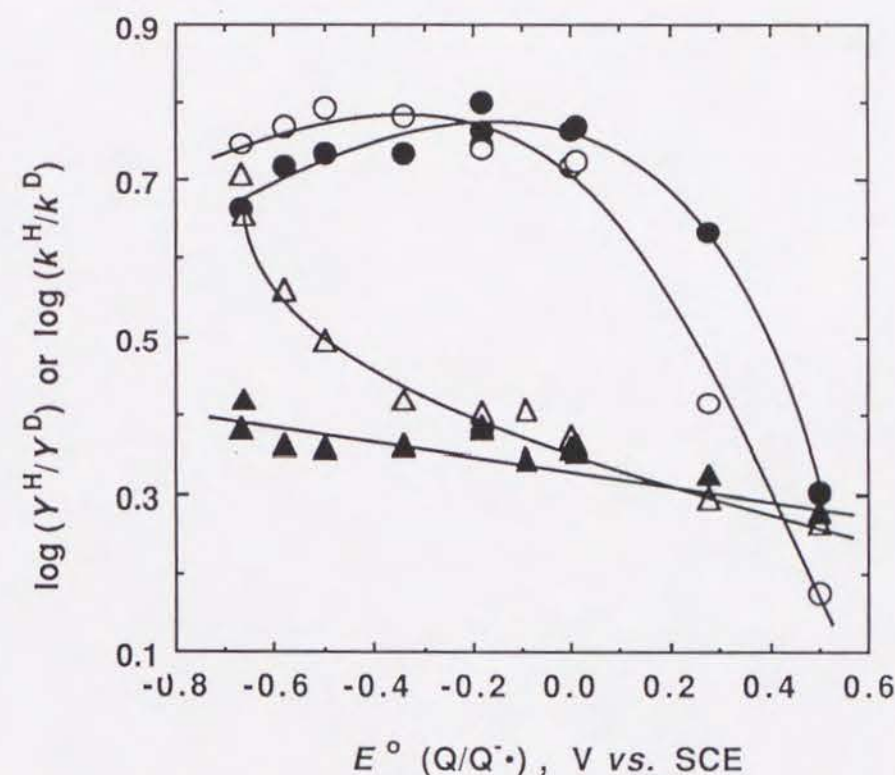
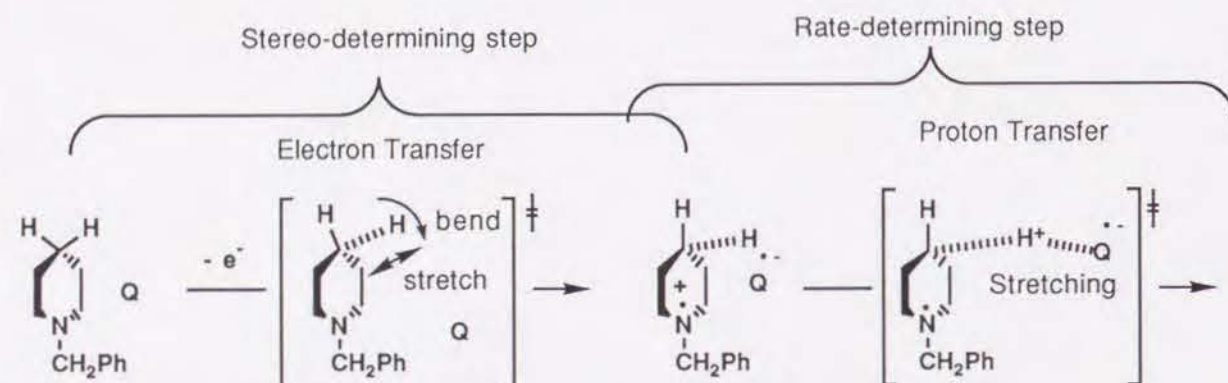


図2-1 キノン誘導体によるBNAHの酸化反応における速度同位体効果(Mg^{2+} 存在下(●)、 Mg^{2+} 非存在下(○))と生成物同位体効果(Mg^{2+} 存在下(▲)、 Mg^{2+} 非存在下(△))

生成物決定段階において、ジヒドロピリジン環の $H-C_4-H(D)$ が傾いていくモード(bending mode)が大きく寄与しており、速度決定段階においては、その大きな一次速度同位体効果から $C_4-H(D)$ の伸縮振動(stretching vibration)の割合が大きいということが示唆される。また、ほとんどの場合において、

Y_H/Y_D の値が k_H/k_D よりも小さいことから、生成物決定段階は速度決定段階よりも前の段階にあると考えることができる。

以上のようなことから総合的に考えると、式2-1に示すように、この反応においては電子移動を含む生成物決定段階と(重)水素核の移動する律速段階が存在することがわかる。また、図2-2に示すエネルギー図によって、これまで得られた実験事実がすべて矛盾なく説明できる。



式2-1

1. これまで Mg^{2+} イオンのような二価金属イオンが最初の一電子移動を触媒するということを主張してきた^{99,216}が、そのことによって、第一段階における活性化エネルギーが小さくなり、その遷移状態が早くなると考えられる。そのような早い遷移状態ではジヒドロピリジン環の $H-C_4-H(D)$ の原子核の動きは小さくなるので、この段階における重水素同位体効果、つまり生成物同位体効果(Y_H/Y_D)は小さくなる。言い換えれば、速い電子移動反応においては、基質であるキノン誘導体が、BNAH-4- d の水素のある面と重水素側の面を区別することが困難になり、 Y_H/Y_D の値は1に近づいていくということになる。

続く(重)水素核の移動する律速段階では、2つの同位体の質量の差は、反応速度に直接影響を及ぼすので、速度同位体効果(k_H/k_D)の値は大きく現われる。この場合、この過程は Mg^{2+} によって影響を受けないので、 Mg^{2+} の存在、非存在によって k_H/k_D の値はほとんど変わらない。

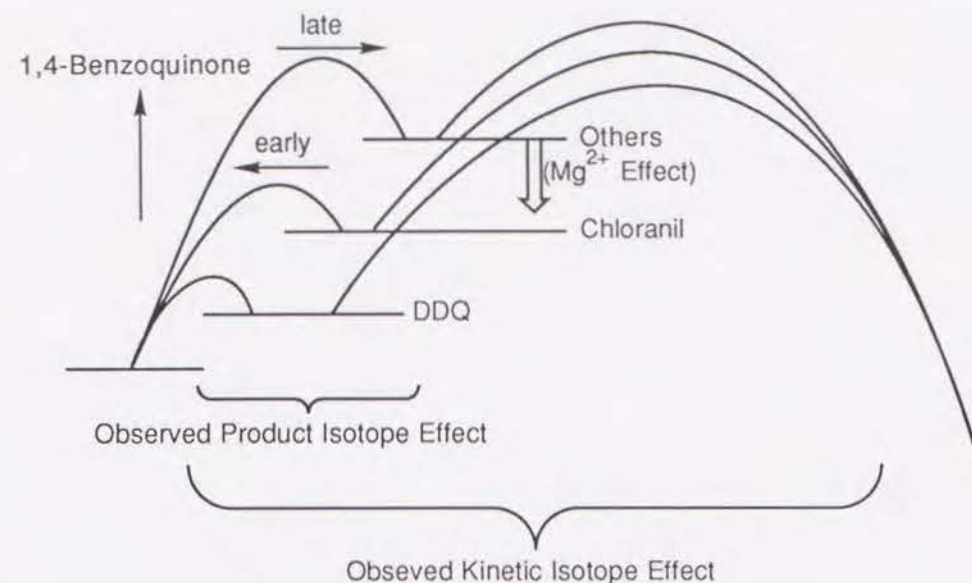


図2-2 キノン誘導体によるBNAHの酸化反応におけるエネルギー図

2. Mg^{2+} の存在しない系では最初の電子移動は困難になる。特に反応性の低い基質に対してその影響は大きく、この種の反応においては、電子移動を少しでも容易にするために、遷移状態における $H-C_4-H(D)$ の原子核の動きが大きくなり、さらに $C_4-H(D)$ の結合もかなり伸びた状態になると予想される。その結果として Y_H/Y_D の値は大きくなり、 k_H/k_D の値に近づいていく。電子移動過程に対する遷移状態が(重)水素移動過程のそれよりもエネルギー的に高くなれば、生成物決定段階と速度決定段階は一致し、電子移動、(重)水素移動の両段階において同位体の区別が容易になる。このような反応の例としてはトリフルオロアセトフェノン(1)やベンゾイルギ酸エチル(3)のような基質との反応が挙げられるが、このような場合には、 Y_H/Y_D の値が k_H/k_D の値よりも大きくなる⁴⁸。今回用いた基質の中では2,5-ジメチル-1,4-ベンゾキノン(59)が最も反応性の低い基質であるが、この場合は Y_H/Y_D の値と k_H/k_D の値はほぼ同じ値になっている。このように、 Mg^{2+} の存在しない系では、 Y_H/Y_D の値は基質の反応性(酸化還元電位)に大きく依存している。

3. 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ, 49)は非常に電子欠乏性が高く、他のキノン誘導体とは違った反応挙動を示す。この基質に

対する電子移動は極端に速く、ほとんど原子核の移動による補助を受けない。したがって、その結果生じる電子移動中間体は原系に近い(reactant-like)構造を持っている。このようなことから、この反応における k_H/k_D の1.5-2.0という値は、非線型の遷移状態²⁰⁷⁻²¹⁰に対して得られる、C-HおよびC-D結合の伸縮振動の零点エネルギーの差からくる速度同位体効果の値として妥当な値になっている。

4. 酸化還元電位が-0.5から+0.2 V(vs. SCE)までの基質に対する Y_H/Y_D の値と k_H/k_D の値の大きな違いは、トンネル効果に起因する。

上に述べたように、反応性の低い基質との反応では、電子移動反応に対して原子核の動きによる補助が必要なので、この反応における中間体は、Frank-Condon原理に従うようなものではなく、生成物に近い(product-like)構造になっている。そのような場合には、トンネル効果が容易に起こる。一方、DDQとの反応のようにreactant-likeな中間体を形成する系においては、次の(重)水素移動には原子核の大きな移動が必要なため、トンネル効果は起こりにくくなる。 k_H/k_D の値をトンネル効果の寄与の度合いの尺度とした場合、DDQとクロラニル(テトラクロロ-1,4-ベンゾキノン, 51)の間にボーダーラインが存在すると考えられる。

ここで強調しておきたいのは、多段階反応で解釈されるこの反応において、電子移動と(重)水素移動の各過程が完全に独立したものではないという点である。最初の電子移動のエネルギー障壁は次の(重)水素移動のそれに重なっており、その重なり具合は、基質の反応性(酸化還元電位)によって決まる。トンネル効果の概念を入れると、さらに議論は簡単になる。すなわち、反応性の低い基質はproduct-likeな電子移動中間体を形成し、次の(重)水素移動過程には大きなトンネル効果の寄与が期待される。反対に、反応性の高い基質との反応で生じるreactant-likeな中間体からは、原系と生成系のポテンシャル井戸の重なりがほとんどないため、トンネル効果の可能性は非常に小さい。電子移動の障壁と(重)水素移動の障壁の重なりが十分大きければ、それはすなわち、一段階のヒドリド移動を意味するが、しかし、全ての基質(DDQや金属イオン、その他のキノン誘導体からベンゾイ

ルギ酸エチルなど)に対する反応を統一的に理解するためには、多段階反応機構の概念を導入するのが賢明な方法であろう。

2.3 実験の部

測定機器

^1H NMRスペクトルは200および400 MHzで、それぞれVarian VXR-200フーリエ変換NMR測定装置およびJEOL GX-400フーリエ変換NMR測定装置を用いて測定した。

試薬

BNAH(12)およびBNAH-4-*d*は文献記載の方法で合成した¹⁰⁰。クロロキノン(56)²³⁰、トリクロロキノン(53)²³¹および2,3-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(50)^{232,233}の合成はそれぞれの文献に記載された手順で行った。その他のキノン誘導体は市販のものを再結晶して精製したものを用いた^{234,235}。過塩素酸マグネシウムはその都度160 °Cで6時間減圧乾燥したものを用いた。反応溶媒であるアセトニトリルは使用前にアルゴン雰囲気下で水素化カルシウムを用いて5-6時間加熱還流して脱水し、そのまま蒸留して使用した。

生成物同位体効果(Y_H/Y_D)の測定

0.2-2 mmolのキノン誘導体を含んだアセトニトリル溶液4 mlを、BNAH-4-*d*(4.0 mg, 0.019 mmol)のアセトニトリル溶液4 mlに25 °Cで加えて反応させた。過塩素酸マグネシウム(8.3 mg, 0.038 mmol)を加える必要がある場合はBNAH溶液にあらかじめ加えておいた。10半減期に相当する時間攪拌した後、4 mlの1 M塩酸を加えて水層を酢酸エチルで3回洗浄した。水を減圧留去した後残渣を重水に溶解させ、内部標準として1.0 μl のメタノールを加え、 ^1H NMRを測定した。反応に使われた水素と重水素の比、すなわち生成物同位体効果(Y_H/Y_D)の値は得られた BNA^+ の4位の重水素含有率($[\text{BNA}^+-4-d]/[\text{BNA}^+]$)から求めた。スペクトルの実際例を図2-3に、結果を表2-1に示す。

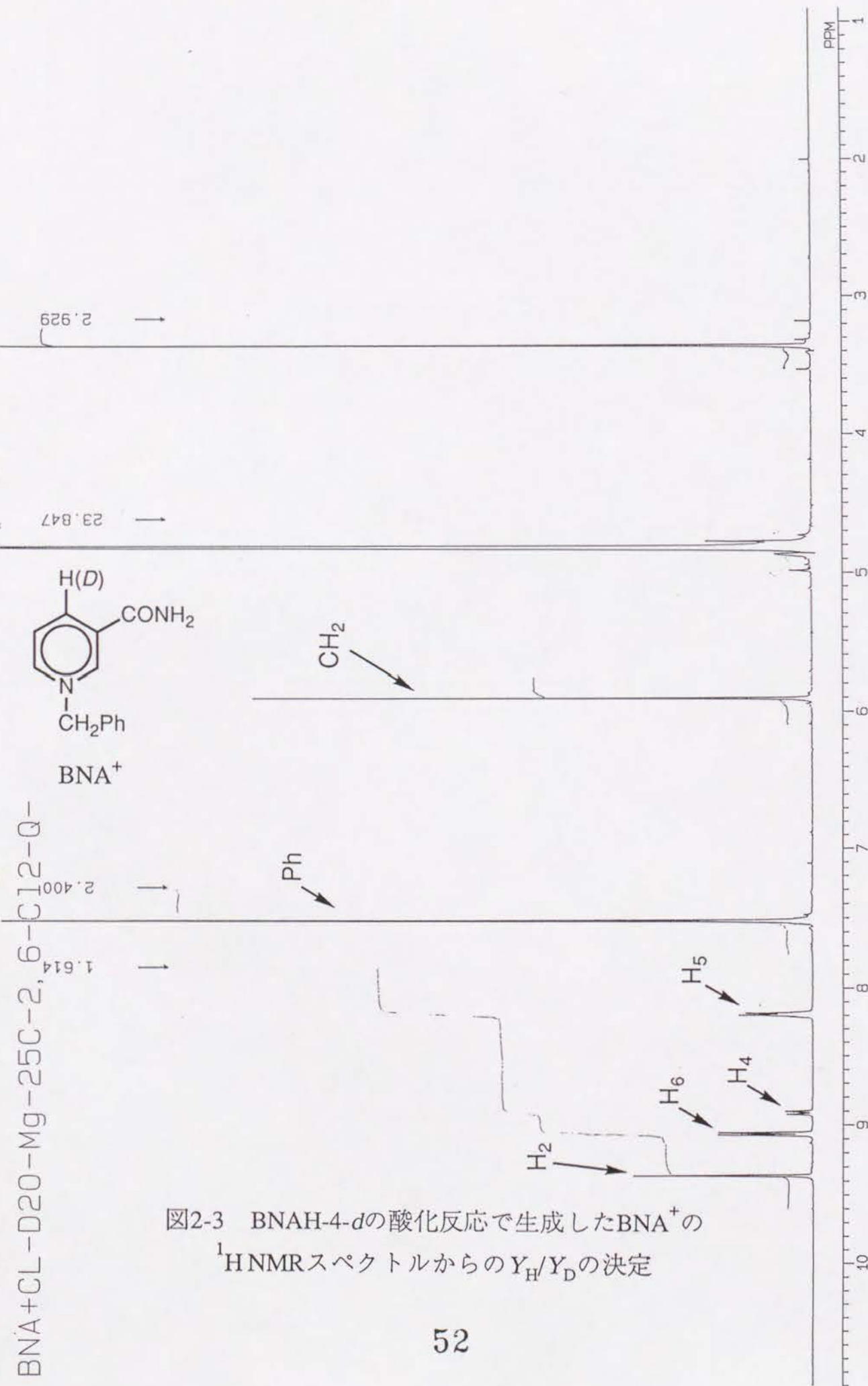


図2-3 BNAH-4-*d*の酸化反応で生成したBNA⁺の
¹H NMRスペクトルからのY_H/Y_Dの決定

¹H NMRデータ (D₂O; δ from TSP-*d*₄) : 5.92 (s, 2H [CH₂]), 7.52 (s, 5H [Ph]), 8.20 (dd and d, 1H [H₅]), 8.92 (d, *x*H [H₄]), 9.08 (d, 1H [H₆]), 9.37 (s, 1H [H₂]).

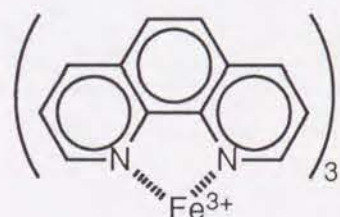
(*x* = [BNA⁺] / ([BNA⁺-4-*d*] + [BNA⁺])).

¹H NMRスペクトルから、BNAHおよびBNAH-4,4-*d*₂は反応条件下で生じていないことがわかった。

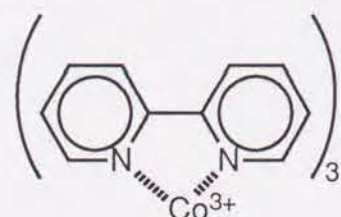
第3章 中心不斉-軸不斉変換を伴うNAD(P)Hモデル化合物の酸化反応における多段階機構

3.1 序論

第2章では、速度論的な立場からNAD(P)Hモデル化合物の反応の多段階性を主張したが、この章では、中心不斉-軸不斉変換を伴うNAD(P)Hモデル化合物である Me_3MQPH (45)を強力な一電子酸化剤である $\text{Fe}(\text{phen})_3^{3+}$ (60)や $\text{Co}(\text{bpy})_3^{3+}$ (61)のような金属錯体あるいは電極による酸化によって強制的に一電子酸化し、発生したモデル化合物のラジカルカチオン(Me_3MQPH^+)からのプロトン移動過程を塩基で触媒するという反応系について検討した。その結果を本章で述べる。



60

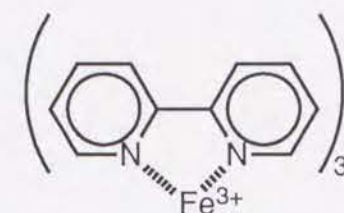


61

(4R)- Me_3MQPH とキノン誘導体との反応において、基質の酸化還元電位と生成物の立体選択性との間に相関関係が見られることは第1.3.6項で述べた。これに対し、 Fe^{3+} や Cu^{2+} などの β -ジケトン錯体を酸化剤として用いた場合には、錯体の酸化還元電位と立体選択性との間の直線自由エネルギー関係はもはや観測されない。しかしこの場合、反応時間24時間後の生成物の収率で表される反応性と立体選択性との間にある程度の相関関係の成り立つことが示されている²³⁶。

ヒドリド受容体であるキノン誘導体の場合とは異なり、金属錯体との反応のように、一電子酸化剤を酸化試剤として用いた反応では、最初の電子移動過程と続くプロトン移動過程がそれぞれ別の基質に対して起こり、ま

た最初の一電子移動は比較的容易に起こると考えられるので、電子移動と水素核の動きが大きく重なり合った状態ではなく、2つの過程がかなり独立した状態にあると考えられる。福住らは、 BNAH (12)と $\text{Fe}(\text{bpy})_3^{3+}$ (62)や



62

$\text{Fe}(\text{phen})_3^{3+}$ との塩基存在下における反応で、一段階目の電子移動過程と二段階目のプロトン移動過程がストップフローで別々に検出可能であることを示している²³⁷。律速段階であると考えられる二段階目のプロトン移動過程に関しては、一電子酸化剤のみを加えた反応の場合、生成物の収率で反応全体のエネルギー障壁を見積ることができるにせよ、かなり不明瞭な点が多い。この章に述べる研究では、このような一電子酸化剤との反応系中にピリジン誘導体やアニリン誘導体のような塩基触媒を存在させ、プロトン移動過程を触媒することによって反応全体のエネルギー障壁を変化させ、さらに塩基の強さを種々変化させることによって、反応の立体選択性に与える影響を調べた。

3.2 金属錯体-塩基系による酸化反応²³⁸

(4R)- Me_3MQPH を2当量の $\text{Fe}(\text{phen})_3^{3+}$ あるいは $\text{Co}(\text{bpy})_3^{3+}$ および1当量の塩基触媒とアルゴン雰囲気下、アセトニトリル中室温で反応させた。種々の塩基を用いて反応を行い、生成物である Me_3MQP^+ の軸不斉に由来するジアステレオマー比(R/S比)を求めた。結果を表3-1, 3-2および図3-1, 3-2に示す。

表3-1 種々の塩基存在下における $\text{Fe}(\text{phen})_3^{3+}$ による
(4*R*)- Me_3MQPH の酸化反応における立体化学

No.	アミン	pK_a	<i>R/S</i>	収率 (%)
1	Mg^{2+}	-	1/3.3	88
2	none	-	1/2.8	94
3	4-ニトロアニリン	1.11	1/1.8	88
4	3-シアノアニリン	1.45	1/1.8	98
5	3-ニトロアニリン	2.47	1/1.3	83
6	3-アセチルピリジン	3.18	1/1.5	68
7	3-クロロアニリン	3.50	1/1.5	79
8	2-ナフチルアミン	4.10	1/4.3	76
9	2,2'-ビピリジン	4.12	1.2/1	60
10	2-メチルアニリン	4.45	1/3.1	100
11	3-フェニルピリジン	4.58	1/1.1	72
12	アニリン	4.60	1/2.7	84
13	8-メチルキノリン	4.60	1.3/1	79
14	3-メチルアニリン	4.72	1/2.2	100
15	4,4'-ビピリジン	4.82	1.2/1	99
16	N,N'-ジメチルアニリン	5.06	1/3.3	71
17	4-メチルアニリン	5.10	1/2.1	75
18	ピリジン	5.29	1.0/1	70
19	4-メトキシアニリン	5.34	1/2.4	75
20	2-メチルキノリン	5.42	1/1.1	82
21	3-メチルピリジン	5.79	1.2/1	90
22	4-メチルピリジン	5.98	1/1.2	83
23	1-メチルイミダゾール	7.33	1.3/1	73
24	2-メチルイミダゾール	7.56	1.4/1	94
25	1,2-ジメチルイミダゾール	7.85	1.2/1	91
26	4-アミノピリジン	9.17	1.3/1	92
27	4-(ジメチルアミノ)ピリジン	9.71	1.1/1	63
28	1,8-ビス(ジメチルアミノ)- ナフタレン (H^+ -スポンジ)	12.3	1/3.4	72

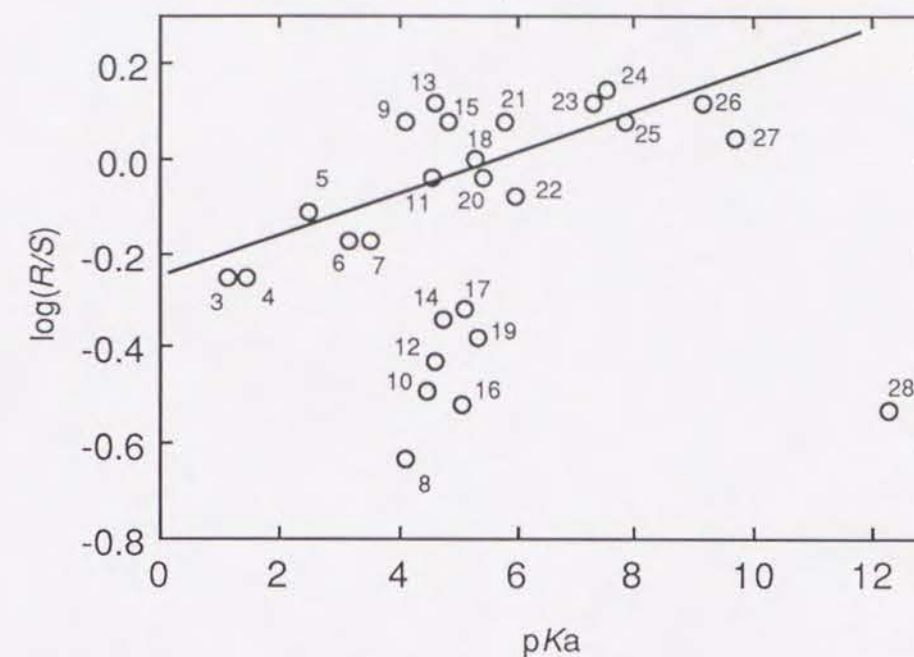


図3-1 種々の塩基存在下における $\text{Fe}(\text{phen})_3^{3+}$ による
(4*R*)- Me_3MQPH の酸化反応におけるBrønsted 関係

表3-2 種々の塩基存在下における $\text{Co}(\text{bpy})_3^{3+}$ による
(4*R*)- Me_3MQPH の酸化反応における立体化学

No.	アミン	pK_a	<i>R/S</i>	収率 (%)
1	Mg^{2+}	-	1/6.2	76
2	none	-	1/7.7	58
3	4-ニトロアニリン	1.11	1/6.2	75
4	3-シアノアニリン	1.45	1/5.8	67
6	3-アセチルピリジン	3.18	1/4.4	65
12	アニリン	4.60	1/5.6	76
14	3-メチルアニリン	4.72	1/8.1	55
21	3-メチルピリジン	5.79	1/5.4	82
24	2-メチルイミダゾール	7.56	1/3.0	77
25	1,2-ジメチルイミダゾール	7.85	1/3.0	88
26	4-アミノピリジン	9.17	1/1.7	53
27	4-(ジメチルアミノ)ピリジン	9.71	1/2.9	50

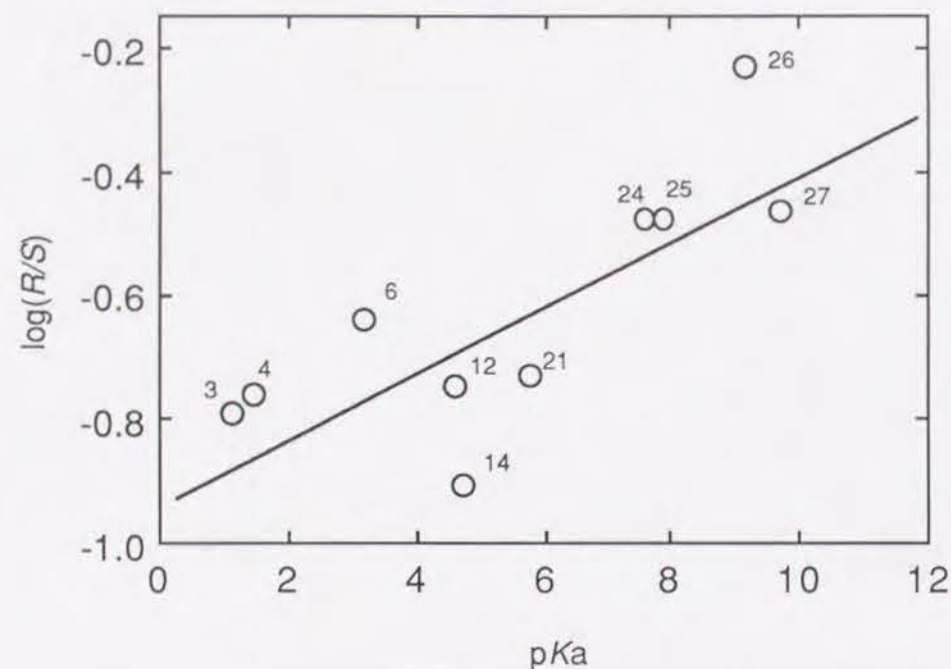


図3-2 種々の塩基存在下における Co(bpy)_3^{3+} による
(4R)- Me_3MQPH の酸化反応におけるBrønsted 関係

図3-1および3-2に示すように、生成物のR/S比の対数を用いた塩基のpKaに対してプロットすると、pKaが4-6の一部の塩基を除いて、直線自由エネルギー関係が成り立つ。言い換えれば、(4R)- Me_3MQPH の Fe(phen)_3^{3+} あるいは Co(bpy)_3^{3+} による酸化反応における立体選択性は、用いた塩基の塩基性によって影響を受け、用いた塩基のpKaが大きくなるに従ってR体の生成量が増加している。これに対し、ヒドリド受容体であるキノン誘導体との反応では塩基触媒の影響がないことがわかっている。つまり、今回の反応での塩基触媒の影響は、金属錯体との反応において、生成物決定段階が律速的なプロトン移動過程を含むことを示している。逆にキノン誘導体との反応では、酸化還元電位と立体選択性との間に相関関係のあることから、最初の一電子移動段階が律速的な生成物決定段階であることがわかる。さらに、塩基触媒による立体選択性の変動が見られないことから、続くプロトン移動過程の活性化エネルギーはかなり小さいと考えられる。このように、金属錯体-塩基系によるNAD(P)Hモデルの酸化反応は、キノン誘導体のそれとはかなり違った機構で進行していることがわかる。

この両極端ともいえる両者の反応を統一的に理解するためには、図3-3、3-4に示すような多段階反応からなるエネルギー図を考えなければならない。さらに次に示す2つの仮定をおくことによって、律速段階の変化に伴う立体選択性の変動が矛盾なく説明される。

1. 反応は、少なくとも一対のジアステレオメリックな電荷移動中間体を持つ。
2. (4R)- Me_3MQPH の4位のC-Hが十分伸びたlateな遷移状態(63)においては、*syn*型配座の中間体は、*anti*型配座の中間体よりも(エンタルピー的に)有利である。また逆に、C-H結合があまり伸びていないearlyな遷移状態(64)では*anti*型配座の中間体が、*syn*型配座の中間体よりも(エントロピーの面で)安定になる。

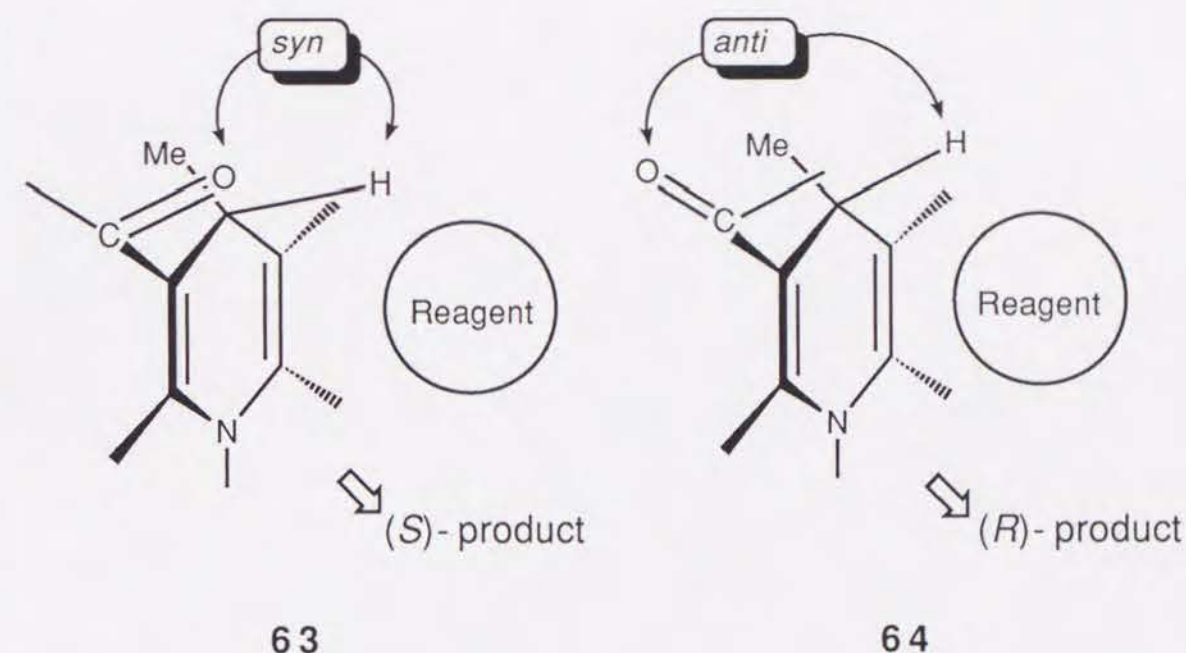


図3-3はキノン誘導体との反応を表しているが、この反応では中間体の生成は可逆的であり、また律速段階でもある。高い酸化還元電位をもつ基質との反応では、最初の一電子移動は、4位の炭素および反応する水素の原子核の移動による補助をそれほど必要としない。そのため、このような基質に対する遷移状態は構造的にearlyになると考えられる(図3-3)。従って、仮定2よりこのような反応性の高い基質に対しては*anti*型の遷移状態を経由し

てR体が多く生成する。

逆に、キノン誘導体の反応性が低くなって最初の一電子移動に対するエネルギー障壁が大きくなると、4位のC-H結合が伸びることによって電子移動を助け、従って遷移状態の構造は少しずつ生成物に近くなり、lateな遷移状態になる。その場合には逆にsyn型の遷移状態が安定となり、S体の生成物が主生成物となる。

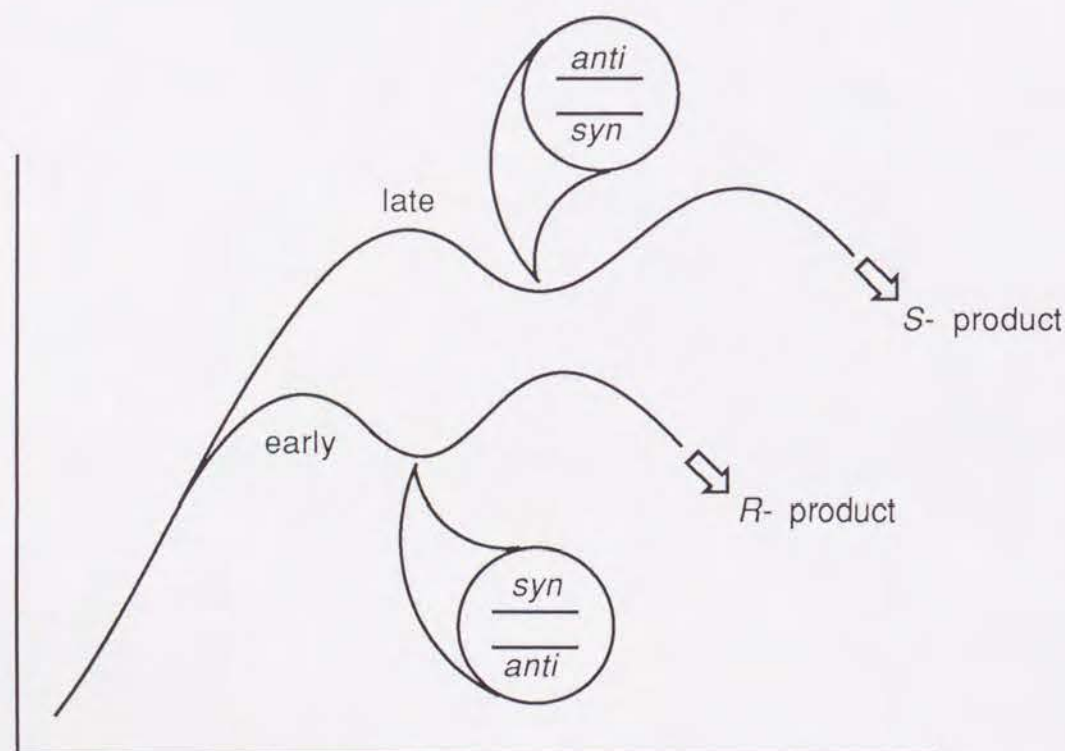


図3-3 (4R)-Me₃MQPHのキノンによる酸化反応のエネルギー図

このように、ヒドリド受容体であり、プロトン移動過程にそれほどエネルギーを必要としないキノン誘導体との反応では、酸化還元電位の変化によって遷移状態の位置が変化するが、電子欠乏性の極端に高いDDQ(49)による酸化反応では、一電子移動過程がかなり独立して存在し、他のキノン誘導体とは少し違った反応性を示す⁶³。その延長として、さらに最初の一電子移動段階のエネルギー障壁だけが極端に小さくなった状態が金属錯体による酸化反応であると考えられる。このような場合、図3-4に示すように、

電子移動中間体のエネルギー準位は下がり、もはや、最初の一電子移動過程は律速段階ではなくなる。この状態では、syn型とanti型中間体との間のエネルギー差はほとんどなく、反応の立体選択性は続く律速的なプロトン移動過程で決定される(図3-4)。

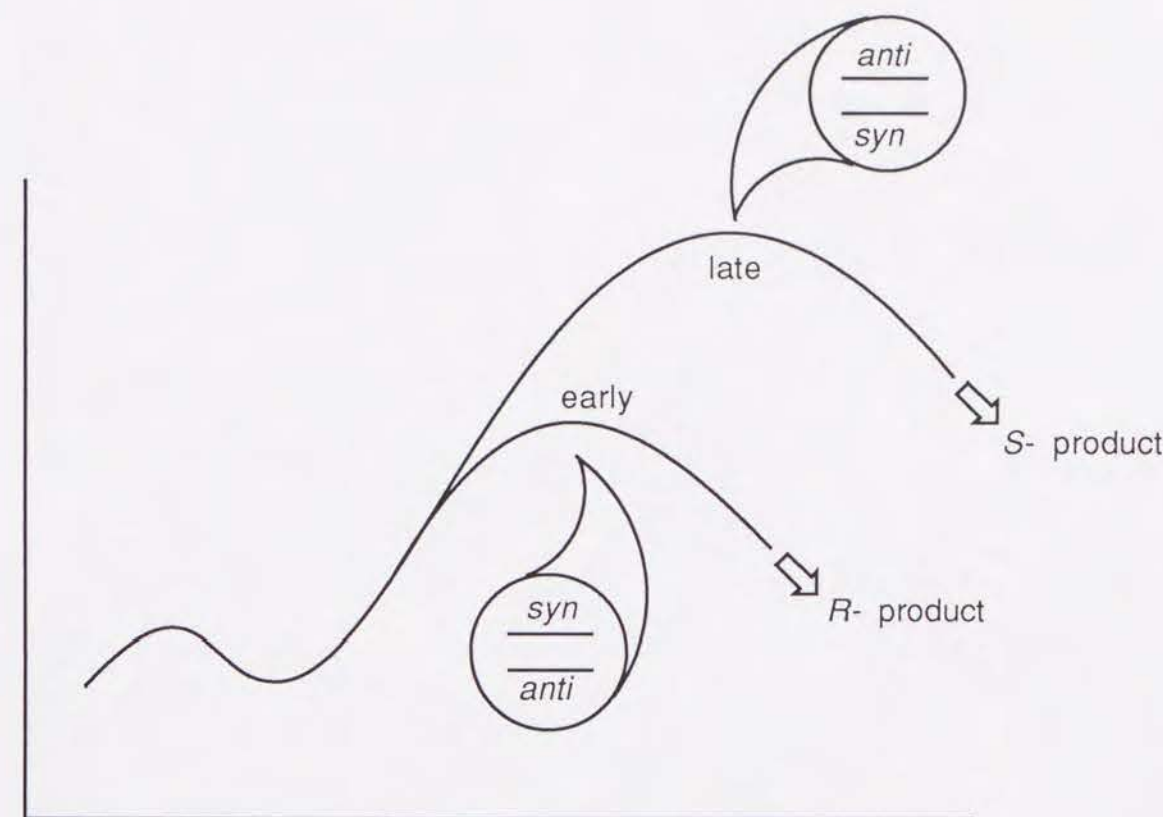


図3-4 (4R)-Me₃MQPHの金属錯体による酸化反応のエネルギー図

ここで塩基触媒の作用が重要になってくる。強い塩基を用いた場合は、一電子移動後のプロトン移動過程を効率良く触媒するので、この生成物決定段階における遷移状態は、弱い塩基を用いたときのそれよりもearlyになる。つまり、仮定2より前者のような反応に対してはanti型の遷移状態を経由してR体が多く生成し、後者のような反応に対してはsyn型の遷移状態を経由してS体が多く生成する。塩基触媒を全く加えない場合には、溶媒であるアセトニトリルが非常に弱い塩基として作用するため、このような高いエネルギー障壁に対しては、lateな遷移状態となって、生成物はS体となる。

図3-3, 3-4に示したエネルギー図は、以前、速度論および熱力学的な検討から導かれたもの^{48,103,216}と同じであるが、この場合はいずれも、エネルギー的に不安定な中間体の存在を考慮にいれてはいたものの、証明するまでには至っていなかった。今回、速度論および熱力学からは全く違った、反応の立体化学からのアプローチにより、その中間体の存在を証明することができた。

ところで、図3-1からも明らかなように、pKaが4ないし6の置換アニリンに関しては、上述のような反応の立体選択性発現の機構を直接適用することはできない。しかし、本質的には、上に述べた機構を適用することができる系であることが、すでに判明している。このことについては、第3.4節で詳しく述べる。

3.3 電極-塩基系による酸化反応²³⁹

(4R)-Me₃MQPHを電極酸化によって一電子酸化し、続くプロトン移動過程を塩基で触媒する反応においても、Fe(phen)₃³⁺あるいはCo(bpy)₃³⁺との反応と全く同じように、生成物であるMe₃MQP⁺のR/S比が、用いた塩基のpKaに応じて変化した。結果を表3-3および図3-5に示す。

反応は、白金電極を用い、アセトニトリル溶媒中、過塩素酸ナトリウムを支持電解質とし、一当量の塩基存在下、一電子酸化に十分な電圧(1.0 V vs. Ag/AgCl)で酸化反応を行った。

この場合も、第3.2節で述べた金属錯体-塩基系の反応と同じように、用いた塩基のpKaが大きくなるに従って、R体の生成量が増加し、横軸に用いた塩基のpKaをとり、縦軸に生成物のR/S比の対数をとってプロットすると右上がりの直線が得られる。一電子移動後のプロトン移動過程が塩基によって触媒されているこの反応の立体選択性の発現機構は、第3.2節で述べたものと全く同じであると考えられる。

表3-3 塩基存在下における(4R)-Me₃MQPHの電極酸化反応における立体化学

No.	アミン	pK _a	R/S
	none	-	1/2.57
1	2-フルオロピリジン	0.44	1/2.40
2	4-ニトロ-N,N-ジメチルアニリン	0.61	1/2.63
3	3,5-ジクロロピリジン	0.67	1/2.51
4	2-クロロピリジン	0.72	1/2.13
5	4-ニトロアニリン	1.11	1/2.09
6	3-シアノピリジン	1.45	1/2.09
7	3-クロロピリジン	2.84	1/2.29
8	3-アセチルピリジン	3.18	1/1.70
9	3-フェニルピリジン	4.58	1/1.95
10	ピリジン	5.29	1/1.45
11	3-メチルピリジン	5.79	1/1.32
12	4-メチルピリジン	5.98	1/1.51
13	1-メチルイミダゾール	7.33	1.08/1
14	2-メチルイミダゾール	7.56	1/1.16
15	4-アミノピリジン	9.17	1/1.11
16	4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン	9.71	1.00/1

pKaが4から6のアニリン誘導体は、今回の電極酸化-塩基系においても金属錯体-塩基系と同様に、他の塩基と異なった挙動を示した。つまり、これらのアニリン誘導体に見られるS体優先性は、金属錯体の配位子等との相互作用の結果生じたものではなく、これらのアニリンに特有の現象であることがわかる。この詳細については次節で述べる。

また、(4R)-Me₃MQPHと類似の構造と反応性を持つ、(4R)-Me₃PNPH(65)を用いた同様の電極酸化-塩基系による酸化反応では、(4R)-Me₃MQPHとは少し異なる立体選択性の変動が観測された。このことについては第4.3.2項で詳しく述べる。

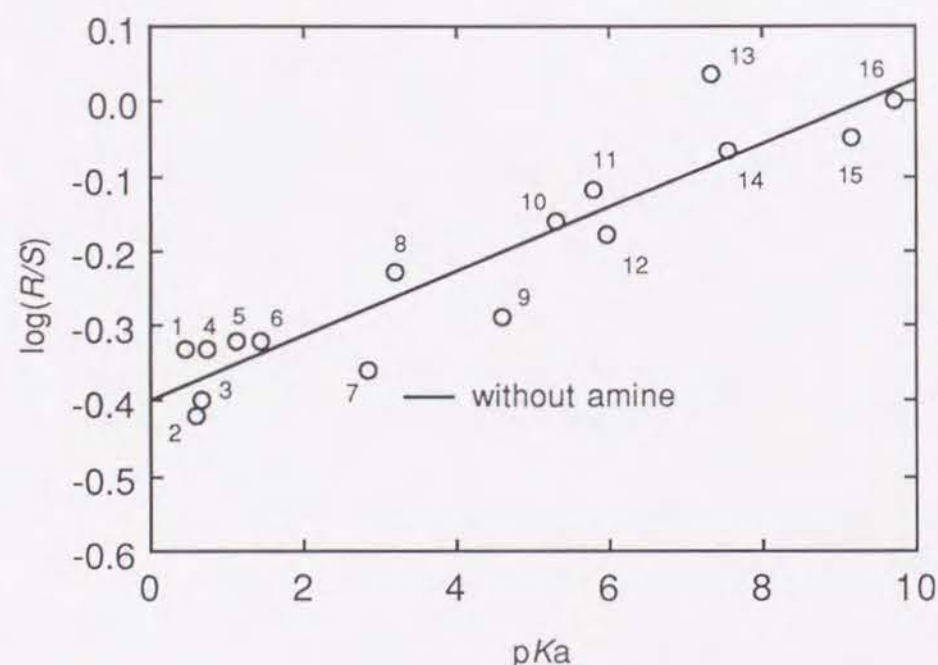


図3-5 塩基存在下における(4R)-Me₃MQPHの電極酸化反応におけるBrønsted関係

3.4 アニリンのラジカルカチオンによる酸化反応²⁴⁰

第3.2および第3.3節で述べたように、pKaが4ないし6のアニリン誘導体は、(4R)-Me₃MQPHの酸化反応の立体化学に関して他の塩基と違った選択性を示す。このことが何に起因するのかを明らかにするために、電気化学的な手法を用いて種々検討を行った。

図3-6に0.1 Mの過塩素酸テトラエチルアンモニウムを支持電解質とした、アセトニトリル中での、各基質およびその混合物のサイクリックボルタモグラムの示す。この測定では、BNAHとp-フェニレンジアミン(66)を、それぞれ典型的なNAD(P)Hモデルおよびアニリン誘導体として用いた。図3-6の(a)に示すように、66の酸化および生じたラジカルカチオンの還元による可逆のピークがそれぞれ0.43および0.29 Vに観測される。これと同じ現象は、他のアニリン誘導体にも共通に観測される。それぞれのアニリン誘導体に対する酸化ピーク電位を表3-4に示す。これに対し、ピリジン誘導体の酸化はこれらの電位では全く起こらない。アニリン誘導体は、容易に一電子酸

化を受け、生じたラジカルアニオンはかなり安定に存在し、プロトン受容体ではなく、水素原子(H•)受容体として存在すると考えられる。

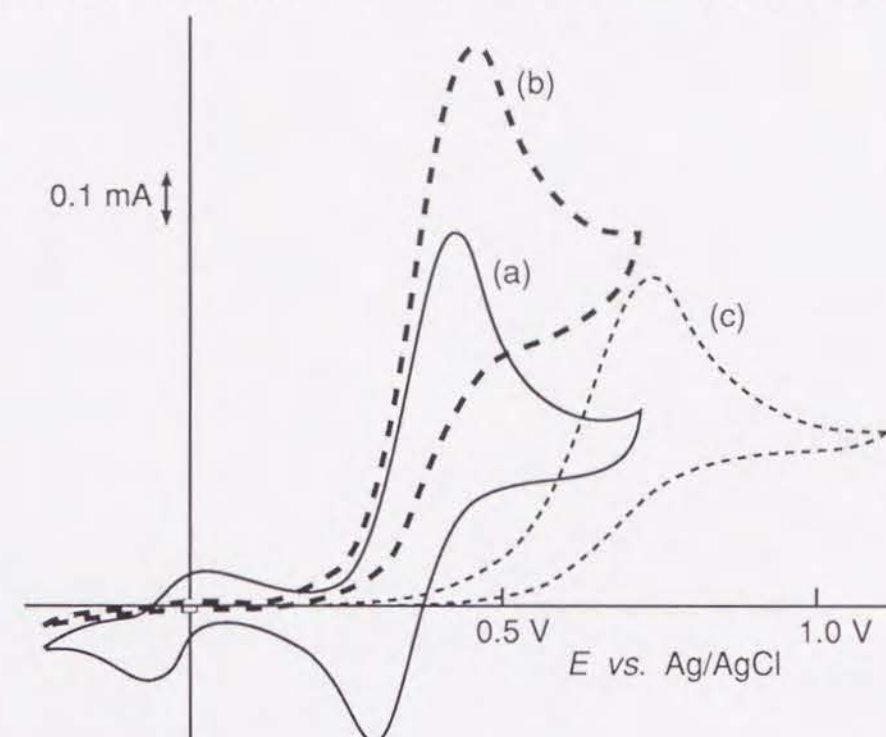


図3-6 BNAHおよびp-フェニレンジアミンのサイクリックボルタモグラム
(a) 66のみ, (b) BNAH + 66, (c) BNAHのみ

BNAHと66の両方を含む溶液のサイクリックボルタモグラムは、図3-6(b)に示すように66の酸化ピークのみが観測され、生じたラジカルカチオンの還元由来するピークは消失する。つまり、66のラジカルカチオンがBNAHによって完全に捕捉されたことがわかる。このように、BNAHと66のラジカルカチオンとが反応することは、図3-6(a)から(b)のようにBNAHの存在によって酸化電流値が大きく増大することおよび、図3-6(c)で観測されるBNAHの酸化ピークが図3-6(b)では見られないことから裏付けられる。

このように、電極や金属錯体を用いた(4R)-Me₃MQPHの酸化反応の系において、アニリン誘導体が存在する場合には、それらがまず一電子酸化されて対応するラジカルカチオンが生成することがわかる。このものが次にMe₃MQPHと反応すると考えられるが、この時、仮に単なる一電子酸化剤として働くとすれば、続くプロトン移動過程はピリジン誘導体を含む他の塩

基と同様に律速段階となるので、図3-1や図3-5でのアニリン誘導体の例外性は見られないはずである。つまり、電子移動に引き続いてプロトン移動も起こり、このプロトン移動過程が律速段階でなくなっている可能性がある(図3-7)。

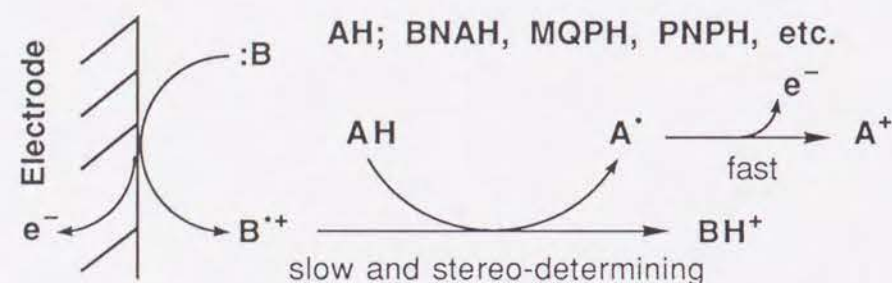


図3-7 アニリンのラジカルカチオンによるNAD(P)Hモデルの酸化反応機構

これはちょうど、ヒドリド受容体であるキノン誘導体との反応に近い状態になっている。アニリン誘導体のpKa値とそれらの酸化ピーク電位(表3-4)および得られた Me_3MQP^+ のR/S比との間に図3-8のような直線関係が得られることより、この反応が電子移動が律速となった水素原子($\text{H}\cdot$)移動反応で進行していることがわかる(図3-7)。

表3-4 種々のアニリン誘導体の酸化ピークポテンシャルとそれらの塩基存在下における(4R)- Me_3MQPH の電極酸化反応における立体化学

No.	アニリン	pK _a	E _{pa} (vs. Ag/AgCl)	R/S
5	4-ニトロアニリン	0.98	1.52	1/2.09
29	4-クロロアニリン	3.81	1.09	1/2.82
12	アニリン	4.62	1.09	1/4.57
17	4-メチルアニリン	5.08	0.99	1/4.26
19	4-メトキシアニリン	5.29	0.73	1/4.67
30	p-フェニレンジアミン	6.08	0.43	1/5.01

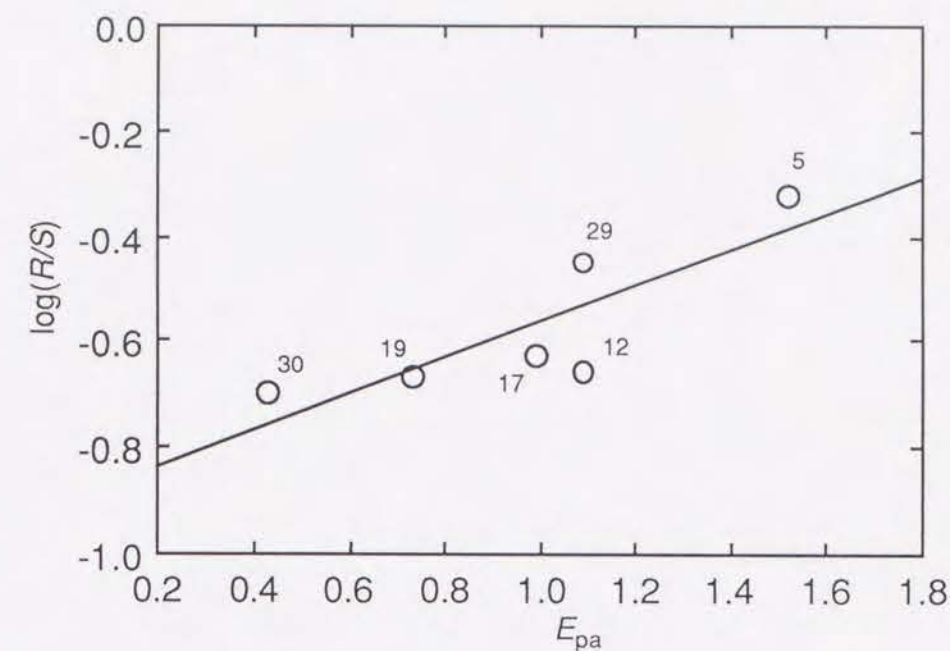


図3-8 電極酸化によって生じたアニリンのラジカルカチオンによる(4R)- Me_3MQPH の酸化反応におけるBrønsted関係

以上のことより、電子-プロトン-電子移動といった多段階反応で統一的に説明されるNAD(P)Hモデル化合物からのヒドリド移動反応は、

(1) 一電子(e^-)受容体である電極あるいは金属錯体とプロトン(H^+)受容体であるピリジン誘導体との反応

(2) 水素原子($\text{H}\cdot$)受容体であるアニリン誘導体のラジカルカチオンとの反応

(3) ヒドリド(H^-)受容体であるp-ベンゾキノン誘導体との反応
のすべてについて、中心不斉-軸不斉変換を伴うNAD(P)Hモデル化合物である Me_3MQPH を用いた立体化学からの検討によってその多段階反応機構を確認することができた。

3.5 実験の部

測定機器

^1H NMRスペクトルは第2.3節に示した装置を用いて測定した。サイクリックボルタンメトリー測定にはHokuto-Denko HAB-151 定電位装置を用い、

Riken Denshi F-35 X-Yレコーダーを用いて記録した。定電位電解反応にはHokuto-Denko HAB-151 定電位装置およびHokuto-Denko HA-211 定電位装置を用いた。作用電極にはテフロンで被覆した白金電極を用いた。

試薬

(4*R*)-Me₃MQPH(45)²²¹、Fe(phen)₃(ClO₄)₃·H₂O(60)²⁴¹ およびCo(bpy)₃(ClO₄)₃·3H₂O(61)^{242,243}はそれぞれ文献記載の方法で合成した。ピリジンおよびアニリン誘導体は市販のものをそのまま使用した。過塩素酸マグネシウムおよびアセトニトリルは第2.3節に示した手順で乾燥、精製した。支持電解質として用いた過塩素酸ナトリウムおよび過塩素酸テトラエチルアンモニウムは市販のものをそのまま用いた。

金属錯体-塩基系による(4*R*)-Me₃MQPHの酸化反応

50 mlのフラスコに0.06 mmol(2当量)の金属錯体を入れ、アルゴン置換した後、8 mlのアセトニトリルを加えて錯体を溶解させた。その溶液に、0.03 mmolの(4*R*)-Me₃MQPHと、塩基を加える場合は0.03 mmol(1当量)の塩基をふくむ7 mlのアセトニトリル溶液を加えて反応させ、遮光条件下でFe(phen)₃³⁺の場合は7時間、Co(bpy)₃³⁺の場合は12時間室温で撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣から生成物をTHFで抽出した。THFを減圧留去した後、粗生成物であるMe₃MQP⁺を内部標準である1,1-ジフェニルエチレン(67)と共に重アセトニトリルに溶解し、¹H NMRを測定して生成物の収率とジアステレオマー比を決定した。スペクトルの実際例を図3-9に、結果を表3-1および3-2に示す。

電極-塩基系による(4*R*)-Me₃MQPHの酸化反応

支持電解質として過塩素酸ナトリウムを0.1 M溶かしたアセトニトリル溶液に(4*R*)-Me₃MQPHを溶解させ、2 mMの溶液とした。この溶液に必要な場合塩基を1当量加え、10分間アルゴンを吹き込んだ後、1.0 V(vs. Ag/AgCl)の定電圧をかけて298 Kで6時間電解酸化した。反応終了後、溶媒を減圧留去

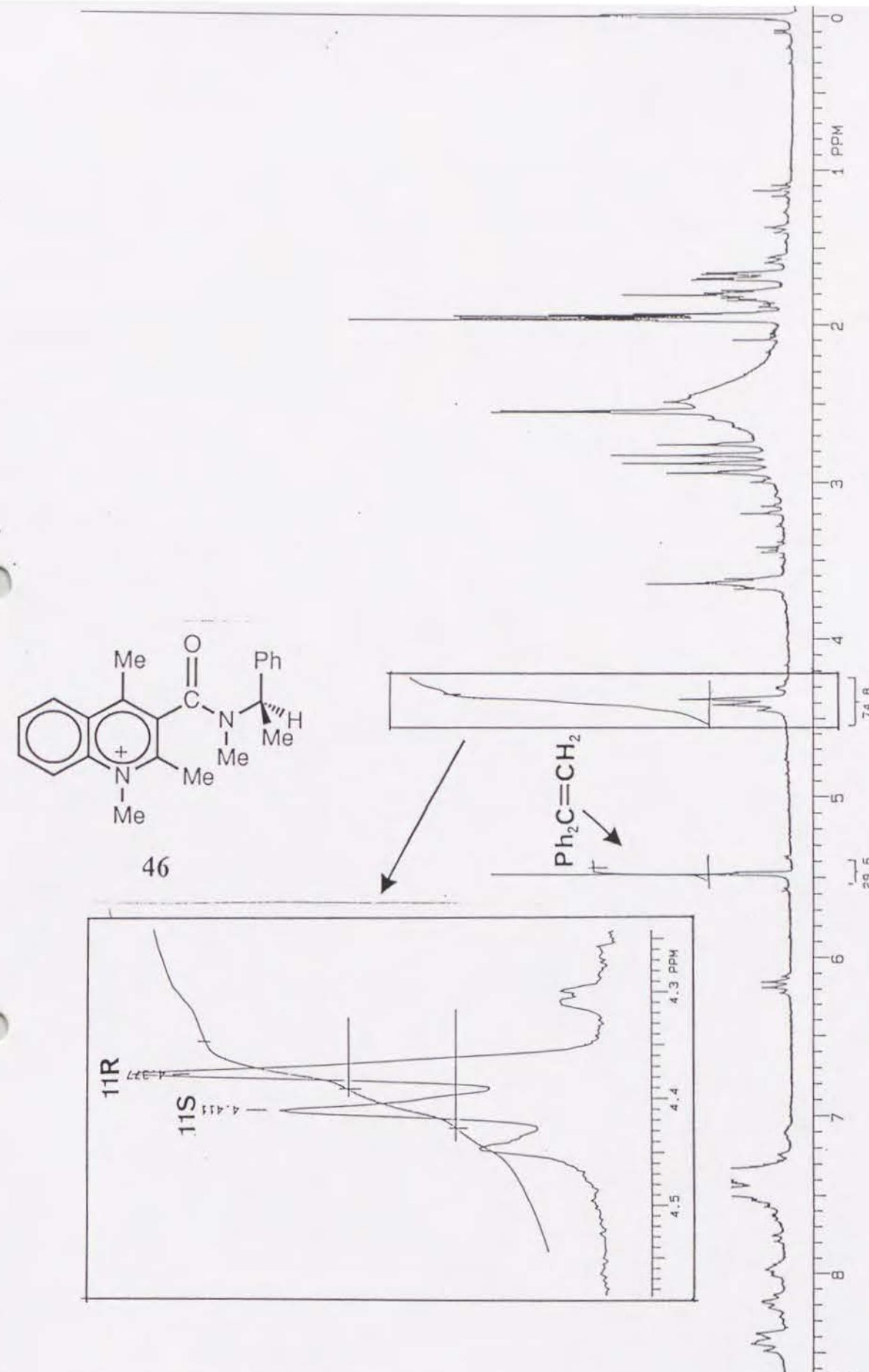
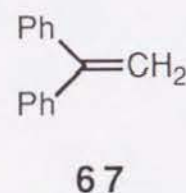
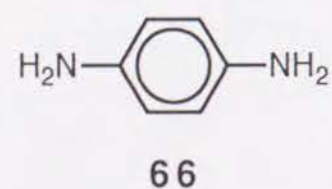


図3-9 (4*R*)-Me₃MQPHの酸化反応で生成したMe₃MQP⁺(46)の¹H NMRスペクトルからの*R/S*比の決定

し、残渣から生成物を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレンを減圧留去した後残渣をエーテルで洗い、粗生成物である Me_3MQP^+ を内部標準である1,1-ジフェニルエチレン(67)と共に重クロロホルムに溶解し、 $^1\text{H NMR}$ を測定して生成物の収率とジアステレオマー比を決定した。反応で得られた Me_3MQP^+ の $^1\text{H NMR}$ は図3-9によく対応した。結果を表3-3に示す。

サイクリックボルタンメトリー(CV)の測定

支持電解質として0.1 Mの過塩素酸ナトリウムを含む基質の10 mMアセトニトリル溶液(基質: BNAHおよび*p*-フェニレンジアミン(66)、さらにその両方を含むもの、またアニリン誘導体)を調製し、10分間アルゴンを吹き込んだ後、サイクリックボルタンメトリーを測定した。BNAHおよび66を含むものについては、掃引速度0.1 V/秒のサイクリックボルタモグラムを図3-6に示す。アニリン誘導体の酸化ピークポテンシャルは表3-4に示す。



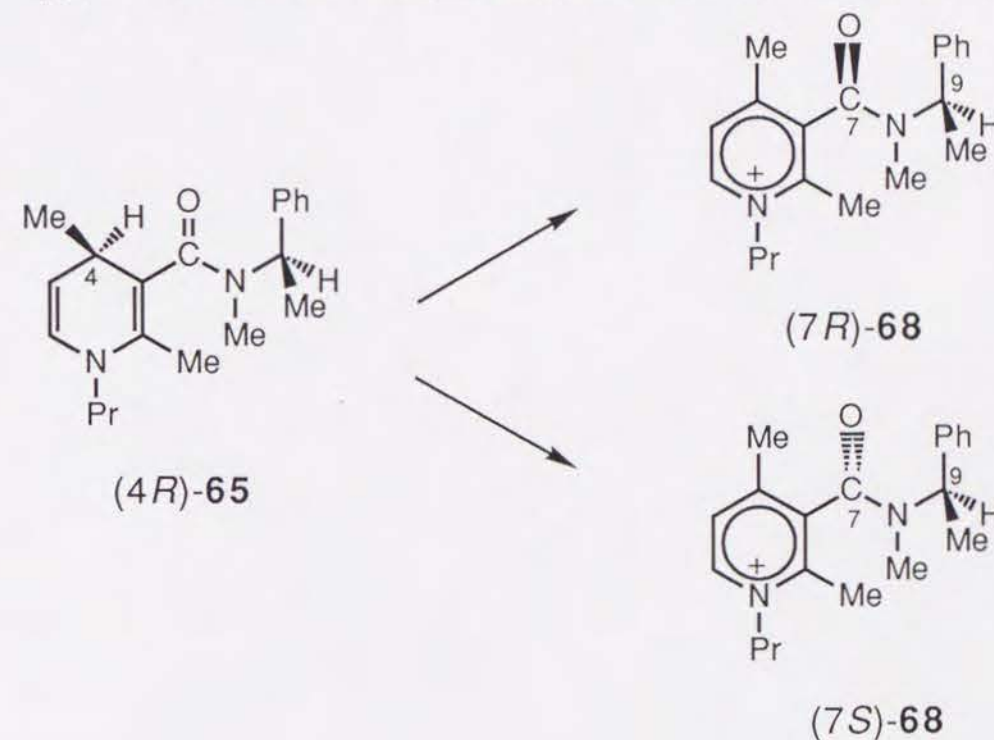
第4章 中心不斉-軸不斉変換を伴うNAD(P)Hモデル化合物の酸化反応における立体化学発現の機構

4.1 序論

第3章では、4位に中心不斉を持つNAD(P)Hモデル化合物(4*R*)- Me_3MQPH が11位に軸不斉を持つ Me_3MQP^+ に変換する反応において、生成物の立体化学が用いた試剤の反応性によって変化することを示し、このことから、反応の多段階性を主張した。ではなぜ試剤の反応性によって立体選択性が変化するのでしょうか? この章では、この興味ある現象についてさらに種々の観点から検討を加える。

4.2 新しいモデル系, $\text{Me}_3\text{PNPH-Me}_3\text{PNP}^+$ の立体化学^{238,244}

ジヒドロキノリン骨格を有するNAD(P)Hモデルである Me_3MQPH (45)は酸などに対して安定である代わりに基質に対する反応性が低いという欠点を持つ。一方、ジヒドロピリジン骨格を持ち、45と類似の構造を持つモデル

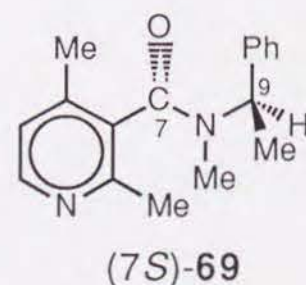
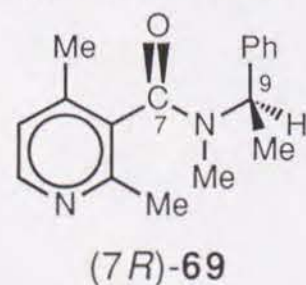


化合物である Me_3PNPH (65)の酸化体である Me_3PNP^+ (68)が、 Me_3MQP^+ (46)と同様の軸不斉を有することは以前から予想されていた。そこで本研究において、68における軸不斉の存在を確認し、さらにその絶対配置を決定することによって、 $\text{Me}_3\text{MQPH}-\text{Me}_3\text{MQP}^+$ 系よりも反応性に富み、中心不斉-軸不斉変換を伴う新しいNAD(P)Hモデル系である $\text{Me}_3\text{PNPH}-\text{Me}_3\text{PNP}^+$ 系を確立した。その詳細を本節で述べる。

4.2.1 $\text{Me}_3\text{PNPH}-\text{Me}_3\text{PNP}^+$ 系における絶対配置の決定

Me_3PNPH (65)と同様の骨格を持ち、側鎖のN-Meを持たない化合物である Me_2PNPH (22)の4位の中心不斉に関する絶対配置が、オゾン分解¹⁶²およびX線結晶構造解析^{220,245}によってすでに決定されている。65の4位の中心不斉の絶対配置は、絶対配置既知の22をN-Me化することにより容易に決定することができた。

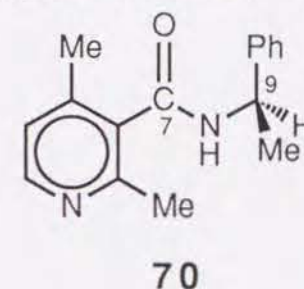
$^1\text{H NMR}$ より、 Me_3PNP^+ (68)が Me_3MQP^+ (46)と同様の軸不斉を有し、またこの軸不斉はアセトニトリル中50℃でも充分安定であることが確認できた。46の絶対配置はX線結晶構造解析によって決定された⁶⁵が、しかしその際、結晶の構造がかなり複雑であり、軸不斉に関する絶対配置の決定には十分であるが、構造解析自体としてはORTEP図が描けない等、あまり満足できるものではなかった。さらに46や68は有機塩であるがゆえに、かなりの吸湿性を持つ。そこで68の絶対配置の決定には、ピリジン環の窒素原子がアルキル化されていない(従って電荷を持たない)ピリジン誘導体 Me_3PyP (69)を用いることにした。



$^1\text{H NMR}$ において、69のジアステレオマーのうち $\text{C}_2\text{-Me}$ がより低磁場に、側鎖のN-Meがより高磁場にシグナルを持つ異性体が、68のジアステレオ

マーのうち $\text{C}_2\text{-Me}$ がより低磁場で、側鎖のN-Meがより高磁場で共鳴するものに対応することが確認できているので、69の絶対配置を直接68の絶対配置に関係付けることができる。

69のジアステレオマーのうち $\text{C}_2\text{-Me}$ がより低磁場で共鳴するジアステレオマーのORTEP図を図4-1に示す。図から明らかなように、この化合物の絶対配置は、(7R,9R)である。ピリジン環の平面とカルボニル基はちょうど垂直になっている($\angle\text{C}_2\text{-C}_3\text{-C}_7\text{-O}_{12} = -89.3^\circ$)。また、 $\text{O}_{12}\text{-C}_7\text{-N}_8\text{-C}_{13}$ の4原子はほぼ同じ平面に位置されている($\angle\text{O}_{12}\text{-C}_7\text{-N}_8\text{-C}_{13} = -177.8^\circ$)。つまり、図から明らかなように、69およびその誘導体に存在する軸不斉は、側鎖のN-Meと、ピリジン環の2,4位のメチル基との立体障害によって生じていることがわかる。実際、側鎖のN-Meを持たない Me_2PyP (70)およびその誘導体に関して、室温では軸不斉が非常に不安定であることがわかっている。



臭化プロピルとのMenschutkin反応による69の68への変換は、ラセミ化を避けるために室温もしくはそれ以下の温度で行わなければならない。そこで、この反応は高圧条件下で行った。69と臭化プロピルをエタノール溶媒中、高圧(10,000 kg/cm^2)下、25日間反応させ、生成物である68をクロロホルムから再結晶した。(7S,9R)-69との反応ではラセミ化した(9R)-68が得られたが、(7R,9R)-69との反応では、(7R,9R)-68と(7S,9R)-68が、3:1の比で得られた。また一方、ヨウ化メチルとのMenschutkin反応では、100%立体保持で対応するメチル化体を得られた。このようにして、68の絶対配置を決定することができた。

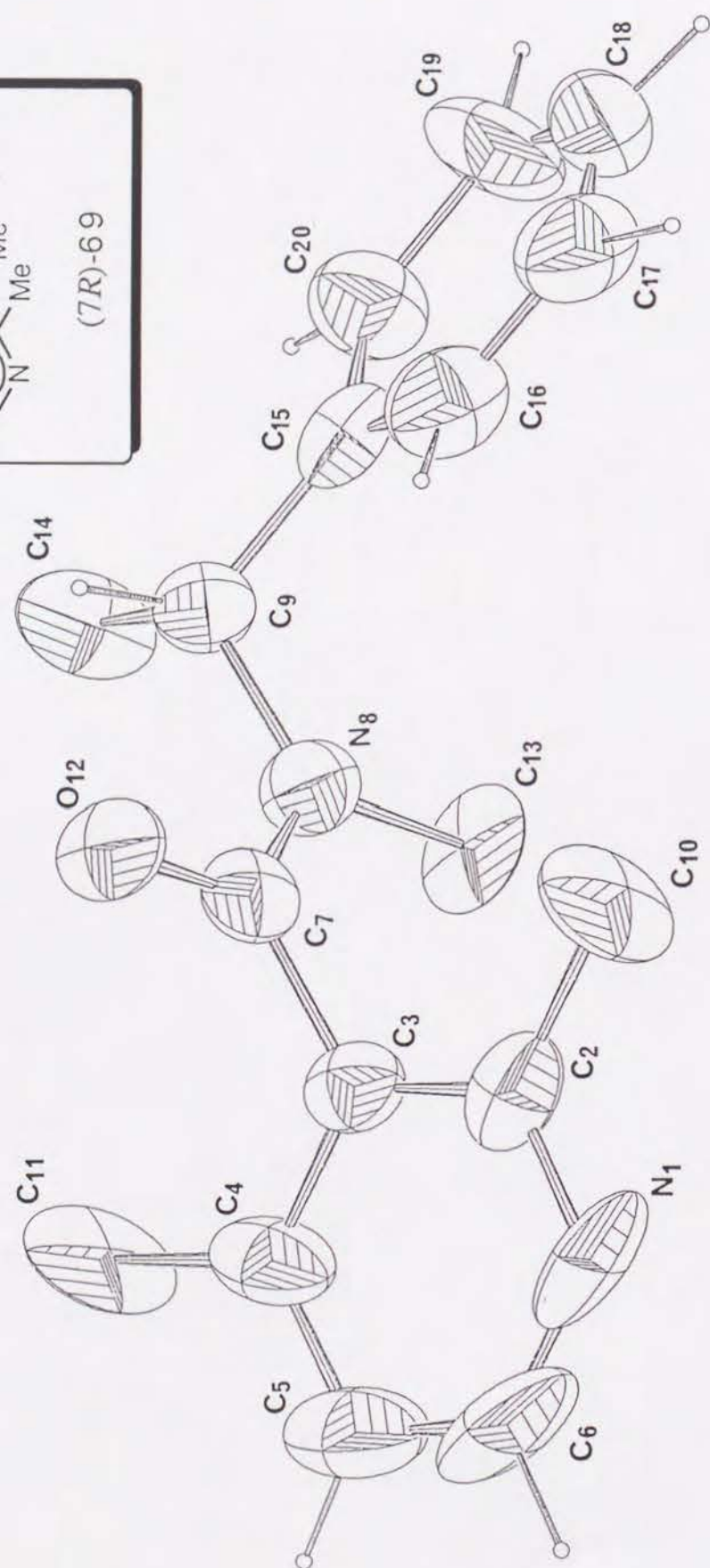
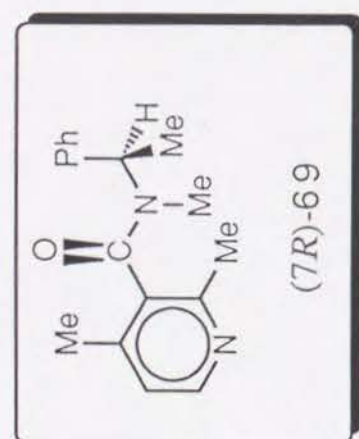


図4-1 (7R,9R)-Me₃PyP((7R)-69)の結晶構造

4.2.2 (4R)-Me₃PNPHのキノン誘導体による酸化反応における立体選択性

キノン誘導体を酸化剤として(4R)-Me₃MQPHを酸化した場合、Mg²⁺の存在する系でキノンの酸化還元電位によって生成物のR/S比が変化するが(表4-1)、Mg²⁺の存在しない系では、R/S比はキノンの反応性に関係なく一定となる(表4-2)。(4R)-Me₃PNPHをNAD(P)Hモデルとして用いた場合にも同様にR/S選択性を調べた。また同時に、それぞれのモデル化合物の4位の水素を重水素化した化合物である、(4R)-Me₃MQPDおよび(4R)-Me₃PNPDとキノン誘導体との反応についてもそのR/S選択性の変化を検討した。

表4-1 Mg²⁺存在下での(4R)-Me₃MQPHおよび(4R)-Me₃PNPHのキノン誘導体による酸化反応

キノン	<i>E</i> ^a	R/S比(収率 / %)			
		Me ₃ MQPH	Me ₃ MQPD	Me ₃ PNPH	Me ₃ PNPD
3	-0.50	1.0/4.9(100)	1.0/5.6(100)	1.0/3.9(74)	-
56	-0.34	1.0/2.1(100)	1.0/2.1(92)	1.0/4.6(90)	(49) ^b
55	-0.18	1.0/1.3(100)	1.0/1.4(86)	1.0/4.7(79)	(57) ^b
54	-0.18	1.0/1.2(77)	1.0/1.2(89)	1.0/4.2(90)	(53) ^b
53	-0.13	1.2/1.0(100)	1.0/1.4(71)	1.0/4.1(73)	(64) ^b
51	+0.01	1.5/1.0(94)	1.0/1.3(95)	1.0/4.0(68)	(88) ^b
49	+0.51	1.1/1.0(74)	1.0/1.8(62)	1.0/4.2(100)	(94) ^b

a vs. SCE.

b スペクトルの問題のため、R/S比は決定できなかった。

表4-2 Mg^{2+} 非存在下での(4R)- Me_3MQPH および(4R)- Me_3PNPH の
キノン誘導体による酸化反応

キノン	E° ^a	R/S比(収率 / %)			
		Me_3MQPH	Me_3MQPD	Me_3PNPH	Me_3PNPD
3	-0.50	未反応	未反応	未反応	未反応
56	-0.34	1.3/1.0(7)	1.0/1.0(22)	1.0/2.3(36)	1.0/2.9(43)
55	-0.18	1.3/1.0(9)	1.2/1.0(45)	1.0/1.2(47)	1.0/1.0(67)
54	-0.18	1.1/1.0(36)	1.2/1.0(22)	1.0/2.4(51)	1.0/2.3(65)
53	-0.13	2.0/1.0(62)	1.7/1.0(100)	1.0/1.5(76)	1.6/1.0(76)
51	+0.01	1.3/1.0(85)	1.2/1.0(75)	2.4/1.0(68)	2.4/1.0(93)
49	+0.51	1.0/1.0(92)	1.0/1.5(100)	1.0/1.2(68)	(72) ^b

a vs. SCE.

b スペクトルの問題のため、R/S比は決定できなかった。

結果を表4-1および4-2に示す。(4R)- Me_3PNPH とキノン誘導体との反応においては、 Mg^{2+} の存在しない場合にR/S選択性がキノン誘導体の反応性によって変化し、 Mg^{2+} の存在する場合には、R/S比はキノン誘導体に関係なく1/4-1/5と、一定の値となる。第3.2節で述べたように、塩基触媒による(4R)- Me_3MQPH の酸化反応において、遷移状態の位置の変化が、立体選択性の発現に対して大きな役割を果たしている²³⁸。つまり、早い遷移状態においては、エントロピー的に有利な*anti*型配座をとり、遅い遷移状態においてはエンタルピー的に有利である*syn*型配座をとる。また、DDQ(49)を除くキノン誘導体と(4R)- Me_3MQPH との反応においては、最初の一電子移動に大きな活性化エネルギーが必要であるものの、続くプロトン移動過程も律速段階に含まれることも既に述べた。

ジヒドロキノリン環はジヒドロピリジン環と比較して、一電子移動に関してより環構造の変化を受けにくいと考えられる。つまり、前者の例であ

る Me_3MQPH は、後者の例に属する Me_3PNPH と比べて、酸化反応に対してより高いエネルギーを要求し、しかも、 $\text{C}_4\text{-H}$ 結合があまり伸びていない早い遷移状態をとるであろうことが予想される。その結果として、反応するキノンは基質にかなり近づいた状態になっていると考えられる。

同時に、 Me_3MQPH は Me_3PNPH よりも立体的に大きいので、電氣的にも立体的にもエントロピー的に有利な*anti*型配座が、エンタルピー的に有利な*syn*型配座よりもGibbsエネルギー的に安定になると考えられる。以上のことを図で表すと図4-2のようになる。

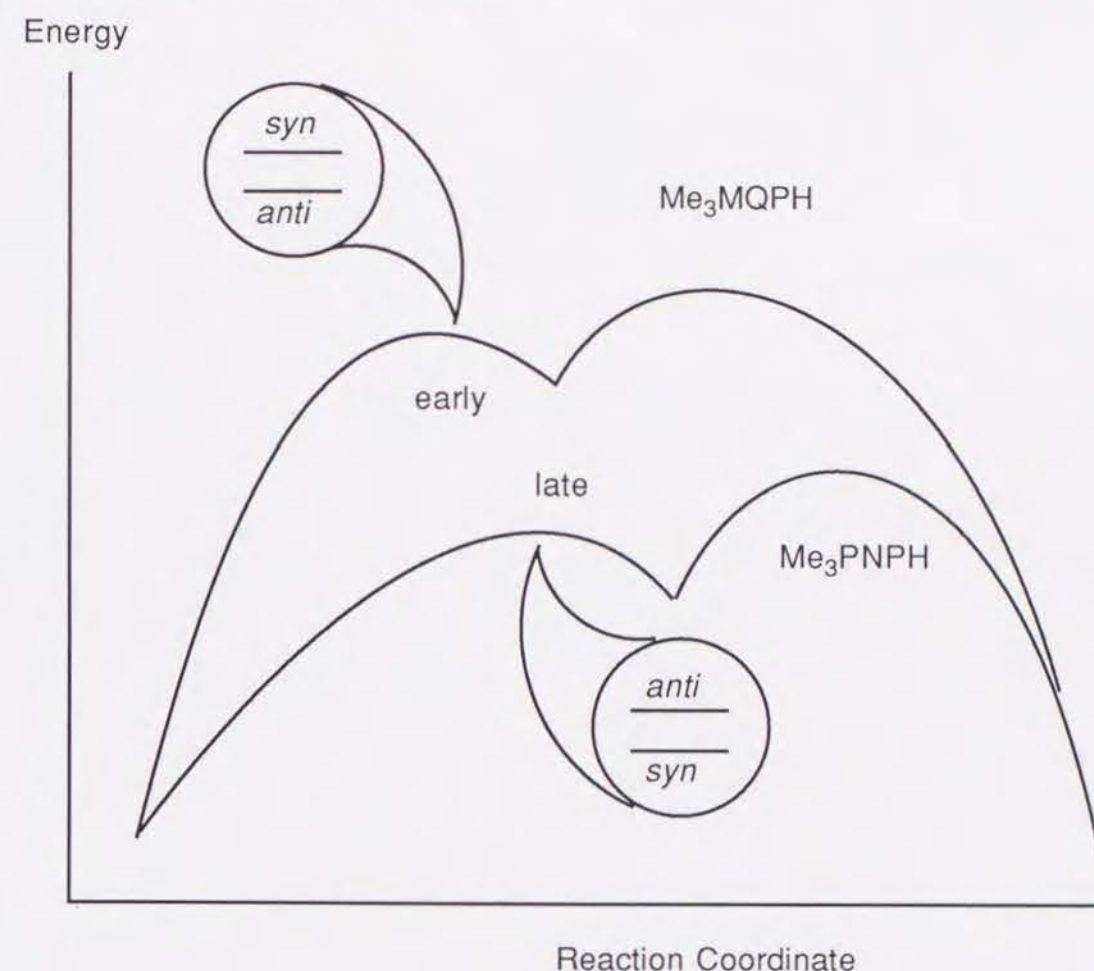


図4-2 エネルギー図における遷移状態の変動

Mg^{2+} イオンは、酸化剤および還元剤の両方に配位して、両基質を近づける役割をしていることが知られている^{160,246}。両方の基質は、 Mg^{2+} イオンをはさんで向き合っているため、ここでの立体的な効果は、 Mg^{2+} イオンがな

い場合に比べて影響が少ないと考えられる。つまり、遷移状態において、エントロピー的に不利である *syn* 型配座が、キノンの酸化還元電位に応じて安定になってくるということである。このことは言い換えれば、 Mg^{2+} イオンの存在によって、一電子移動後のキノンのラジカルアニオンの活性が低下してプロトンの引き抜きが遅くなり、遷移状態が *late* になるということと等価である。

また一方で、 Me_3PNPH との反応の遷移状態は常に Me_3MQPH のそれよりも遅く(より $\text{C}_4\text{-H}$ 結合が伸びた状態になっている)、 Mg^{2+} イオンが存在しない場合でさえも、より *syn* 型配座側に片寄り、キノンの酸化還元電位によって *R/S* 選択性が変化し、さらに Mg^{2+} イオンが存在すると、キノンに関係なく *syn* 選択性を示すようになる。

Me_3MQPH の4位の水素を重水素に置き換えた Me_3MQPD では、プロトン移動のエネルギー障壁は、重水素同位体効果により大きくなる。この系における *R/S* 比すなわち立体選択性についても検討した。この場合 Mg^{2+} イオン存在下における DDQ(49) やクロラニル(51) の様な酸化還元電位の高い基質との反応において、*R/S* 比の逆転が観測された。 Mg^{2+} イオンの存在しない系においては同位体による影響はほとんど見られなかった。

この結果も全く同様に、遷移状態の位置の変化で説明される。重水素化によって電子移動のあとの(重)水素核移動に対する遷移状態が *late* になり、*syn* 型配座が安定となって *S* 体を与えるが、より反応性の低いキノンとの反応あるいは Mg^{2+} イオンの存在しない系での反応の様に、最初の一電子移動に大きな活性化エネルギーを必要とする反応では、プロトン移動反応の重要性は相対的に小さくなり、従って同位体効果も小さくなると考えられる。

4.2.3 (4*R*)- Me_3PNPH の電極-塩基系による酸化反応における立体選択性²³⁹

(4*R*)- Me_3PNPH を電極酸化によって一電子酸化し、続くプロトン移動過程を塩基で触媒する反応においても、(4*R*)- Me_3MQPH の電極-塩基系による酸化反応(第3.3節)あるいは金属錯体-塩基系による酸化反応(第3.2節)と同じように、生成物である Me_3PNP^+ の軸不斉に由来するジアステレオマー比(*R/S*

比)が、用いた塩基の *pK_a* に応じて変化した。結果を表4-3および図4-3に示す。

表4-3 塩基存在下における(4*R*)- Me_3PNPH の電極酸化反応における立体化学

No.	アミン	<i>pK_a</i>	<i>R/S</i>
	none	-	1/3.02
1	2-フルオロピリジン	0.44	1/3.72
2	4-ニトロ-N,N-ジメチルアニリン	0.61	1/2.96
3	3,5-ジクロロピリジン	0.67	1/3.10
4	2-クロロピリジン	0.72	1/2.76
5	4-ニトロアニリン	1.11	1/2.76
6	3-シアノピリジン	1.45	1/2.82
7	3-クロロピリジン	2.84	1/3.24
8	3-アセチルピリジン	3.18	1/2.51
9	3-フェニルピリジン	4.58	1/2.81
10	ピリジン	5.29	1/2.63
11	3-メチルピリジン	5.79	1/3.10
12	4-メチルピリジン	5.98	1/2.51
13	1-メチルイミダゾール	7.33	1/1.86
14	2-メチルイミダゾール	7.56	1/1.95
15	4-アミノピリジン	9.17	1/1.65
16	4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン	9.71	1/1.59

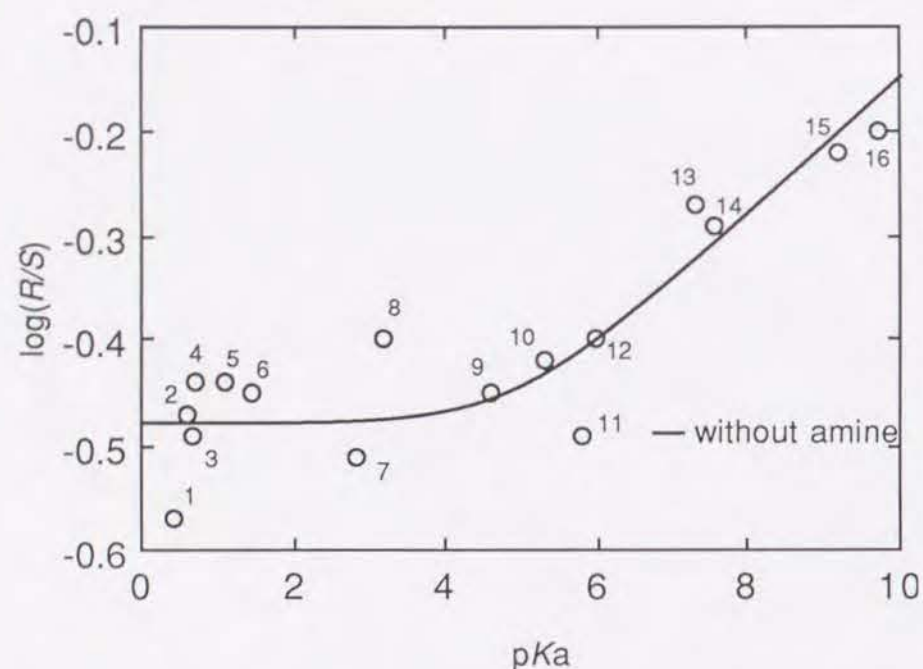


図4-3 塩基存在下における(4R)-Me₃PNPHの電極酸化反応におけるBrønsted関係

図から明らかなように、(4R)-Me₃PNPHの電極-塩基系による酸化反応では、pKaが5以上の塩基を用いた場合に(4R)-Me₃MQPHの反応(第3.3節、図3-5)と同様の相関関係が見られるが、pKaが5以下の塩基では、塩基に関係なくR/S比は一定の値となってしまう。この値は塩基を全く加えないときの値に等しい。つまり、pKaが5以下の塩基は全く触媒作用を持っていないことがわかる。これはすなわち、Me₃PNPHが一電子酸化された結果発生するラジカルカチオン(Me₃PNPH^{•+})のpKa値が、5付近にあることを示している。一方、図3-5に示した様に、Me₃MQPHとの反応では、塩基を加えないときのR/S比はちょうどpKa=0のときの値に等しいので、Me₃MQPHのラジカルカチオン(Me₃MQPH^{•+})のpKa値は、0付近にあると結論することができる。これらの値は、反応速度に及ぼす塩基の効果から見積られたBNAHのラジカルカチオン(BNAH^{•+})のpKa値(3.6)²³⁷と比較しても妥当な値である。ここでもまた、速度論から導きだされた結果と、立体化学から導きだされた結果がよい一致を示した。

4.3 速度論からの検討²⁴⁷

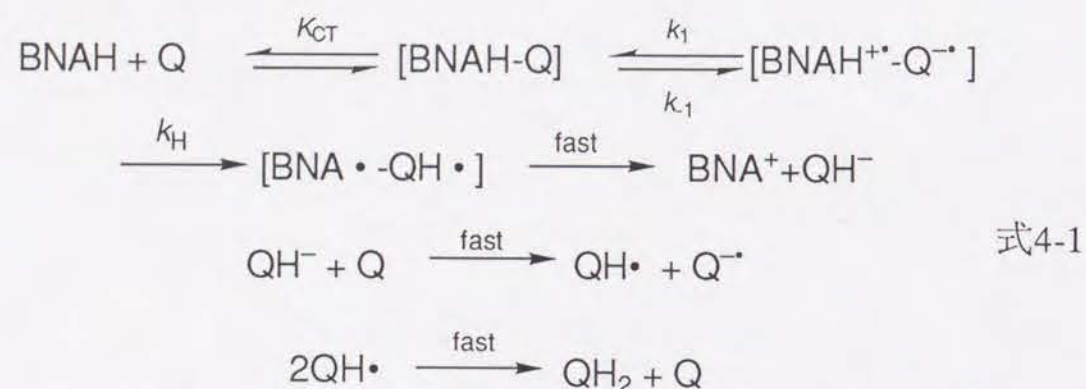
第3章および第4.2節において、中心不斉-軸不斉変換を伴うNAD(P)HモデルMe₃MQPHおよびMe₃PNPHの酸化反応における立体選択性が、用いた基質の反応性によって変化することを述べた。このことは、第3.2節に挙げた2つの仮説によって、酸化試剤の反応性と遷移状態の位置の変化とを関連づけて統一的に理解することができた。本節では動力学の測定により、この反応にトンネル効果が観測されることを述べ、さらにそのトンネル効果の寄与の度合いによって電荷移動中間体の位置を見積ることができることを明らかにした。この手法により、“4位のC-Hが十分伸びたlateな遷移状態(63)においては、*syn*型の中間体は、*anti*型の中間体よりも有利であり、また逆に、C-H結合があまり伸びていないearlyな遷移状態(64)では*anti*型の中間体が、*syn*型の中間体よりも安定になる。”という第3.2節の仮定の正当性を確認することができた。

4.3.1 二次反応速度および活性化パラメータの決定

本節に述べる実験では、反応の立体選択性を取り扱わないので、安定な軸不斉を持つ化合物を用いる必要はない。そこで、結晶性が良く、取り扱いも容易なMe₂MQPH(40)およびMe₂PNPH(22)を用いて測定を行った。また、BNAH(12)およびそれぞれの化合物の4位の水素を重水素化した化合物に関しても検討を加え、適用範囲の広い理論を打ち立てることを目標とした。

22のアセトニトリル溶液をクロラニル(51)の溶液とアルゴン雰囲気下混合すると、ただちに溶液の色が黄色に変わった。449 nmに極大吸収($\epsilon = 8,000$)をもつこの強い吸収は、ESRスペクトルその他から、51のラジカルアニオンと同定された。また、2,6-ジクロロキノン(54)も同様の挙動($\lambda_{\max} = 448$ nm)を示した。このようにして生じたキノンのラジカルアニオンは過剰のキノン存在下では非常に安定であるが、過剰のNAD(P)Hモデル存在下では徐々に消失する。BNAHとキノン誘導体との反応は、福住らによって精力的に研究されている⁶⁶が、本研究においても、彼らによって提唱されたスキーム(式4-1)を適用することができ、このラジカルアニオンの生成を

追跡することにより、 k_{obs} を決定することができた。この k_{obs} をキノンの濃度およびNAD(P)Hモデル化合物の濃度に対してプロットすると直線が得られ、キノンおよびモデルに対してそれぞれ一次の二次反応であることがわかる。



さらに反応速度の温度依存性を解析することにより、動力学パラメータを決定することができた。結果を表4-4, 4-5に示す。表から明らかなように、活性化エントロピーの値が非常に大きく、活性化エネルギーの50-90 %をエントロピー項が占めるという、エントロピー支配の反応であることがわかる。これは全く新しい発見であり、これまでNAD(P)Hモデル化合物の反応において、エントロピーに着目した議論が非常に少ないことを考えると、重要な結果であるといえる。

4.3.2 重水素同位体効果からの遷移状態の位置の見積り

4位に重水素を有するNAD(P)Hモデル化合物に対しても、反応速度を測定して重水素速度同位体効果を求め、さらに反応速度の温度依存性からそれぞれの活性化パラメータを算出した。またBNAHにおける一次速度同位体効果の結果は、報告されている値¹⁸⁴と良く一致した。結果を表4-4, 5に示す。

22と54の反応において、重水素置換による活性化エントロピーの変化が最も大きい。また、この反応の立体選択性から考えて、遷移状態で syn 型配座が安定であることがわかる。この反応においては、 Me_2PNPH と Me_2PNPD の活性化エントロピーの差に基づいて計算した同位体効果の値(7.39)が、実際に観測された同位体効果の値(3.03)の2倍以上になっている。この結果は、22における水素と重水素の反応性の差が、トンネル効果の寄与によるもの

表4-4 NAD(P)Hモデル化合物とクロラニル(51)との反応における活性化パラメータ、同位体効果および立体選択性^a

	Me_2MQPD	Me_2MQPH	BNAD_2	BNAD	BNAH	Me_2PNPD	Me_2PNPH
$k_2/\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	27.8	130	233	716	1210	19600	45000
$(k_{\text{H}}/k_{\text{D}})_{\text{obsd.}}$	4.68			5.14			2.30
$(k_{\text{H}}/k_{\text{D}})_{\text{calcd.}}^{\text{b}}$	4.30			8.90			3.22
$(k_{\text{H}}/k_{\text{D}})_{\text{second}}$				1.01			
$\Delta G^\ddagger/\text{kcal mol}^{-1}$	15.5	14.6	14.2	13.6	13.2	11.6	11.1
$\Delta H^\ddagger/\text{kcal mol}^{-1}$	5.84	4.98	4.29	3.07	3.00	1.16	0.47
$\Delta S^\ddagger/\text{kcal mol}^{-1}$	32.3	32.7	33.4	35.2	34.3	35.0	35.6
$\delta E_a^{\text{d}}/\text{kcal mol}^{-1}$	-0.86			-1.29			-0.69
$A_{\text{H}}/A_{\text{D}}$	1.15			0.62			0.72
Mechanism ^e	Classic			Tunnel			Classic
R/S ratio ^f	1.2-1.3/1				-		2.4/1

a 298 Kでの測定値。速度定数および同位体効果の誤差は3-5 %、活性化パラメータの誤差は10 %。

b 活性化エントロピーの差に基づいて算出した値。

c PowellとBruiceの式(文献208)にしたがって算出した値。

d $\delta = X_{\text{H}} - X_{\text{D}}$ 。

e 文献248。

f 対応するMe化体((4R)- Me_3MQPH , (4R)- Me_3PNPH)の酸化反応における立体選択性。第4.2.2項、表4-2参照。

表4-5 NAD(P)Hモデル化合物と2,6-ジクロロキノン(54)との反応における
活性化パラメータ、同位体効果および立体選択性^a

	Me ₂ MQPD	Me ₂ MQPH	BNAD ₂	BNAD	BNAH	Me ₂ PNPD	Me ₂ PNPH
$k_2/\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	6.89	25.9	13.9	49.5	84.4	1990	6030
$(k_{\text{H}}/k_{\text{D}})_{\text{obsd.}}$	3.75			6.01			3.03
$(k_{\text{H}}/k_{\text{D}})_{\text{calcd.}}^{\text{b}}$	5.35			11.48			7.39
$(k_{\text{H}}/k_{\text{D}})_{\text{second}}$				1.01			
$\Delta G^\ddagger/\text{kcal mol}^{-1}$	16.3	15.6	15.9	15.1	14.8	13.0	12.3
$\Delta H^\ddagger/\text{kcal mol}^{-1}$	7.98	6.99	6.67	5.50	5.23	2.01	0.829
$\Delta S^\ddagger/\text{kcal mol}^{-1}$	28.0	28.8	30.9	32.2	32.2	36.9	38.4
$\delta E_a^{\text{d}}/\text{kcal mol}^{-1}$	-1.00			-1.43		-1.18	
$A_{\text{H}}/A_{\text{D}}$	0.67			0.54		0.47	
Mechanism ^c	Classic			Tunnel		Tunnel	
R/S ratio ^f	1.2-1.1/1			-		1/2.3-2.4	

a 298 Kでの測定値。速度定数および同位体効果の誤差は3-5 %、活性化パラメータの誤差は10 %。

b 活性化エンタルピーの差に基づいて算出した値。

c PowellとBruceの式(文献208)にしたがって算出した値。

d $\delta = X_{\text{H}} - X_{\text{D}}$ 。

e 文献248。

f 対応するMe化体((4R)-Me₃MQPH, (4R)-Me₃PNPH)の酸化反応における立体選択性。第4.2.2項、表4-2参照。

であることを強く物語っている。このトンネル効果の重要性は、Kwartによる判断基準によっても支持される²⁴⁸。このKwartの提案の一部については異論が唱えられてはいるものの、 E_a の大きな差(約1.5-6 kcal/mol)、あるいは0.6より小さな $A_{\text{H}}/A_{\text{D}}$ の値からも、この反応にトンネル効果が寄与していることは明らかである。22と54の反応の他に、12と51および54の反応においてもトンネル効果の影響が見られる。このようなトンネル効果は、遷移状態において*anti*型配座をとる40の反応においてはほとんど見られない。

つまり54との反応において、298 Kで測定された水素と重水素の活性化Gibbsエネルギーの差($\delta\Delta G^\ddagger$)は22と40でほとんど同じ(-0.7 kcal/mol)であるが、活性化エンタルピーとエントロピーの貢献度は大きく違っている。つまり、22では、 $\delta\Delta H^\ddagger = -1.18$ kcal/mol, $\delta\Delta S^\ddagger = -1.5$ cal/mol·degであるのに対し、40では $\delta\Delta H^\ddagger = -0.99$ kcal/mol, $\delta\Delta S^\ddagger = -0.8$ cal/mol·degとなり、22に対するトンネル効果と40における古典的な遷移状態にそれぞれ合致している。

51との反応では、54に比べて、トンネル効果の寄与が小さいかほとんど無視できる状態になっている。これはすなわち、前者のキノンとの反応におけるプロトン移動段階での水素核の動きが、後者のそれに比べて大きいことを意味する。このことは、51の高い酸化還元電位によって、ほとんど環構造が変化していない早い段階で電子移動が起こり、続くプロトン移動段階には、水素原子核が54に比べてより長い距離を移動しなければならないことから容易に理解できる。

22, 40および12の酸化電位を、掃引速度法^{63,64}を用いて測定すると、+0.62 V, +0.83 V, +0.59 V(文献値¹⁸⁴, +0.57 V)となった。以上の結果から、反応のエネルギー図を示すと、図4-4に示すようになる。

以上のことは、第3.2節で述べた考えを支持する結果となっている。つまり、早い遷移状態で立体的に込み合った遷移状態を経由する反応では、NAD(P)Hモデル化合物とキノンとの間の強い相互作用を緩和するために、エントロピー的に有利な*anti*型配座をとり、逆に遅い遷移状態でエントロピーがそれほど重要でない場合は、エンタルピー的に有利な*syn*型配座をとると理解できる。

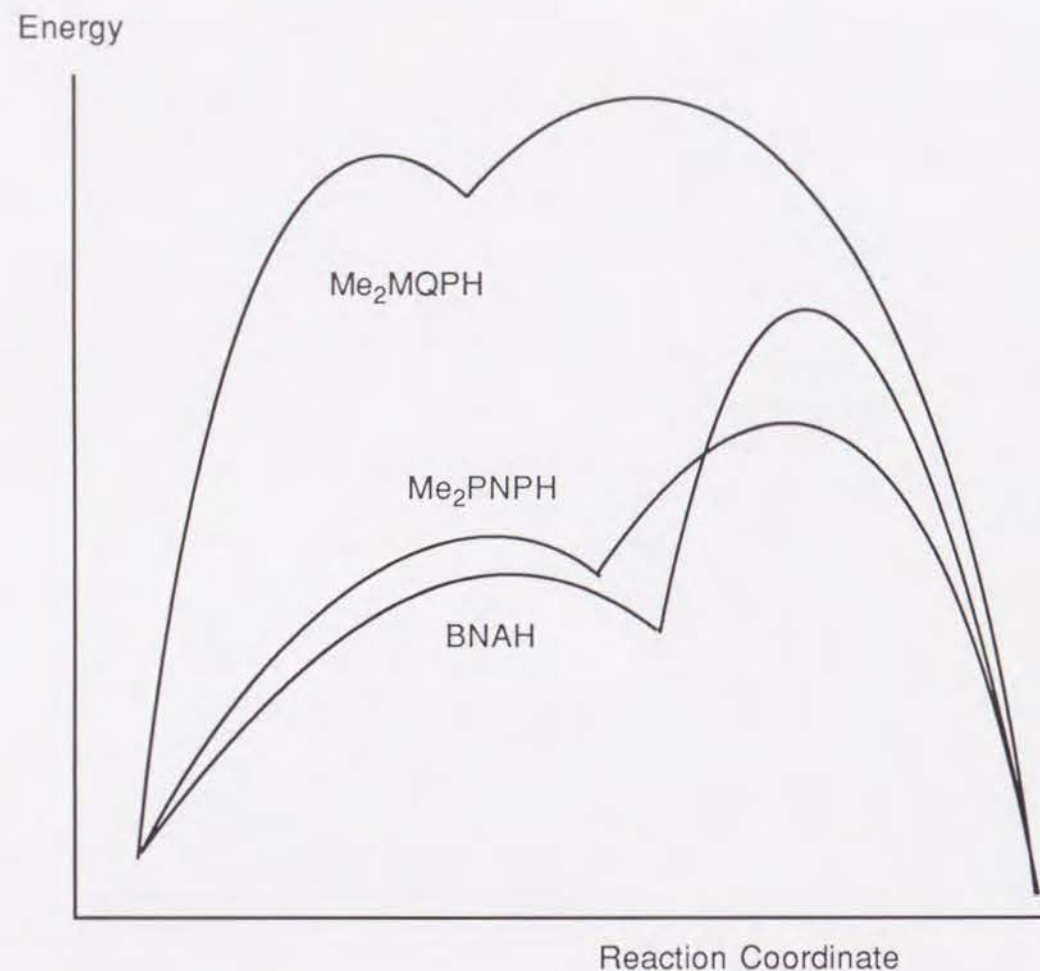


図4-4 3種のNAD(P)Hモデル化合物のエネルギー図からの比較

このように、*syn/anti*選択性が基質の電子的効果のみで決定されている、すなわち、反応性-立体選択性の直線自由エネルギー関係が成り立っていることがわかるが、この効果はエントロピー(または立体)効果に起因するといえる。つまり、電子的効果は、中間体および遷移状態での分子配置を規定し、反応の立体選択性を規定していると結論できる。

表4-4, 5から、反応が古典的なプロトン移動で進行しているか、またはトンネル効果が関与しているかによって、遷移状態の位置が変化し、生成物の立体選択性が決定されていることがわかる。しかし、さらに確立された立体化学-遷移状態構造の相関関係が確認できるまでには、もう少し時間が必要であろう。

4.4 反応の立体選択性の温度依存性からの検討²⁴⁹

これまで、第3.2節の仮定に基づいた反応性-立体選択性の相関関係の発現機構について述べた。反応性と遷移状態の位置(earlyであるかlateであるか)の関係については、第4.3節に詳しく述べたように動力学的測定によって確認できた。本節では、もう一つの主たる仮定である、“*syn*型配座はエンタルピー的に安定であり、*anti*型配座はエントロピー的に有利である”ことを立証する。これは、反応の立体選択性の温度依存性を慎重に検討することにより確認できた。

4.4.1 立体選択性の温度依存性からの活性化パラメータの差の見積り

中心不斉-軸不斉変換を伴うNAD(P)Hモデルの反応における立体選択性は、100%の選択性では進行せず、むしろラセミ混合物に近い。従って遷移状態における*syn/anti*の配座間のエネルギー差は非常に小さい。しかし、生成物の*R/S*比は、正確に遷移状態での*syn/anti*の配座間のエネルギー差を反映しているため、この立体選択性の温度依存性を慎重に検討すれば、遷移状態での*syn/anti*の配座間のエネルギー差を活性化パラメータの観点から議論することができるはずである。このような観点から、(4*R*)-Me₃MQPHおよび(4*R*)-Me₃PNPHとキノン誘導体との反応における立体選択性の温度依存性を調べた。

反応は、可能な限り広い温度範囲で測定した。さらに精度を上げるために、反応温度を253 Kから323 K(誤差0.1 K)まで10 K間隔で設定した。得られた*R/S*比を表4-6に示す。ほとんど全ての反応において、反応速度の上昇に伴って*R*体の生成量が増えていることがわかる。さらに、*R/S*比の対数を反応温度の逆数に対してプロットすると図4-5のような直線が得られる。式4-2を用いると、図4-5の直線の傾きと切片から、遷移状態における*syn*型配座と*anti*型配座との間のエンタルピー差($\delta\Delta H_{R-S}^\ddagger$)とエントロピー差($\delta\Delta S_{R-S}^\ddagger$)がそれぞれ計算される。結果を表4-7に示す。

$$-\ln(R/S) = \delta\Delta G_{R-S}^\ddagger/RT = \delta\Delta H_{R-S}^\ddagger/RT - \delta\Delta S_{R-S}^\ddagger/R \quad \text{式4-2}$$

表4-6 NAD(P)Hモデル化合物とキノンとの反応における
立体選択性の温度依存性

NAD(P)Hモデル	キノン	Mg^{2+}	T/K							
			253	263	273	283	293	303	313	323
Me_3MQPH	51	+	1.31/1	1.34/1	1.32/1	1.46/1	1.41/1	1.48/1	1.46/1	1.45/1
	54	+	1/1.06	1/1.06	1/1.05	1/1.04	1/1.03	1/1.04	1/1.08	1/1.08
	56	+	1/2.37	1/2.30	1/2.07	1/1.93	1/1.83	1/1.76	1/1.79	1/1.82
	3	+	1/8.96	1/9.00	1/8.39	1/7.88	1/7.61	1/6.30	1/5.73	1/5.58
	51	-	1.24/1	1.32/1	1.35/1	1.38/1	1.28/1	1.43/1	1.39/1	1.36/1
	54	-	1.54/1	1.31/1	1.47/1	1.76/1	1.52/1	1.58/1	1.43/1	1.42/1
	56	-	1.24/1							
	3	-	未反応							
Me_3PNPH	51	-	1.53/1		1.96/1		2.42/1 (298K)		2.28/1	
	54	-	1/3.55	1/3.20	1/3.05	1/3.20	1/2.54	1/2.48	1/2.21	1/2.05
	56	-	1/4.26	a	1/3.77	1/3.38	1/3.72	1/3.01	1/3.13	1/2.94
	3	-	未反応							

a スペクトルの問題のため、 R/S 比は決定できなかった。

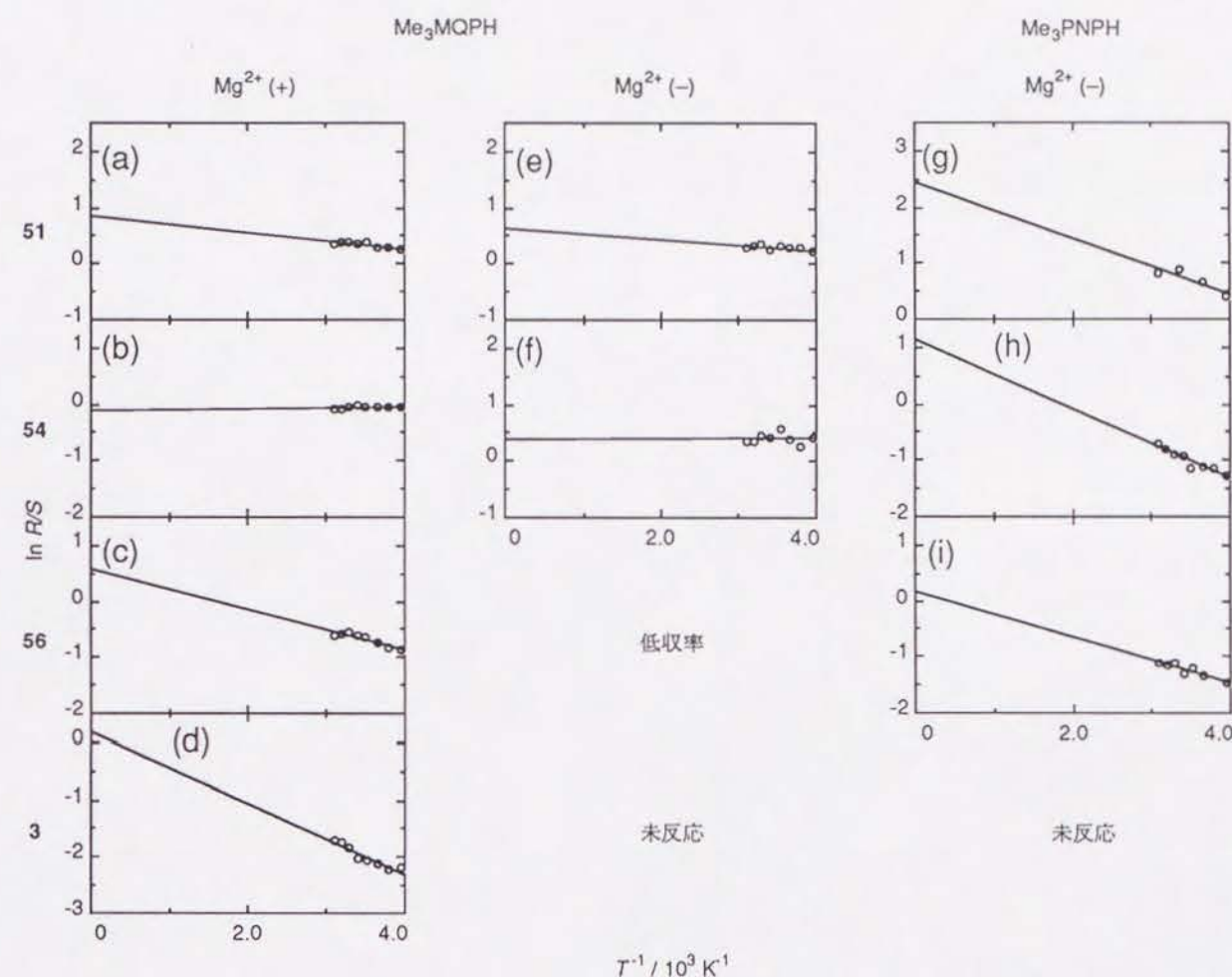


図4-5 $\ln(R/S)-1/T$ プロット

- (a) $\text{Me}_3\text{MQPH} + \mathbf{51} + \text{Mg}^{2+}$
 (b) $\text{Me}_3\text{MQPH} + \mathbf{54} + \text{Mg}^{2+}$
 (c) $\text{Me}_3\text{MQPH} + \mathbf{56} + \text{Mg}^{2+}$
 (d) $\text{Me}_3\text{MQPH} + \mathbf{3} + \text{Mg}^{2+}$
 (e) $\text{Me}_3\text{MQPH} + \mathbf{51}$
 (f) $\text{Me}_3\text{MQPH} + \mathbf{54}$
 (g) $\text{Me}_3\text{PNPH} + \mathbf{51}$
 (h) $\text{Me}_3\text{PNPH} + \mathbf{54}$
 (i) $\text{Me}_3\text{PNPH} + \mathbf{56}$

表4-7 298 Kにおける遷移状態における *syn*型配座と *anti*型配座との活性化パラメータの差

NAD(P)Hモデル	キノン	E°/V (vs. SCE)	Mg^{2+}	ΔG^\ddagger_{R-S} kcal/mol	ΔH^\ddagger_{R-S} kcal/mol	ΔS^\ddagger_{R-S} cal/mol·deg
Me ₃ MQPH	51	+0.01	+	-0.19	+0.33±0.06	+1.76±0.19
	54	-0.18	+	+0.02	-0.05±0.09	-0.24±0.11
	56	-0.34	+	+0.38	+0.65±0.10	+0.89±0.35
	3	-0.50	+	+1.13	+1.15±0.15	+0.04±0.50
	51	+0.01	-	-0.19	+0.20±0.10	+1.30±0.33
	54	-0.18	-	-0.22	+0.04±0.04	+0.86±0.07
	56	-0.34	-		低収率 ^a	
	3	-0.50	-		未反応	
Me ₃ PNPH	51	+0.01	-	-0.46	+1.09±0.52	+5.32±1.83
	54	-0.18	-	+0.37	+1.18±0.34	+2.72±1.32
	56	-0.34	-	+0.67	+0.92±0.09	+0.84±0.56
	3	-0.50	-		未反応	

a 生成物の収率が低いため、信頼のおける値が得られなかった。

4.4.2 Mg^{2+} イオン存在下での反応における活性化パラメータの差

Mg^{2+} 存在下における、(4*R*)-Me₃MQPHと酸化還元電位の低いキノン(クロロベンゾキノン(56)および1,4-ベンゾキノン(3))との反応においては、(11*S*)-Me₃MQP⁺が主生成物として得られる。すなわち、これらの反応では遷移状態において *syn*型配座が安定である。これらのキノン誘導体を酸化剤とした場合、 Mg^{2+} の存在しない系では、反応が進行しないかまたは収率が極端に低いので²⁴⁴、 Mg^{2+} を含んだ遷移状態^{159,160,246,250}で反応が進行しているが、この三元錯体(図4-6)において、*syn*型配座がエンタルピー的に有利であり、逆に *anti*型配座はエントロピー的に有利であることが表4-7からわかる。そしてこの反応の場合、*syn*型配座のエンタルピー的な優位性が、エントロピー的な劣位性に打ち勝った結果($\delta\Delta H^\ddagger_{R-S} > T\delta\Delta S^\ddagger_{R-S}$)、*S*体の生成物が得られている。

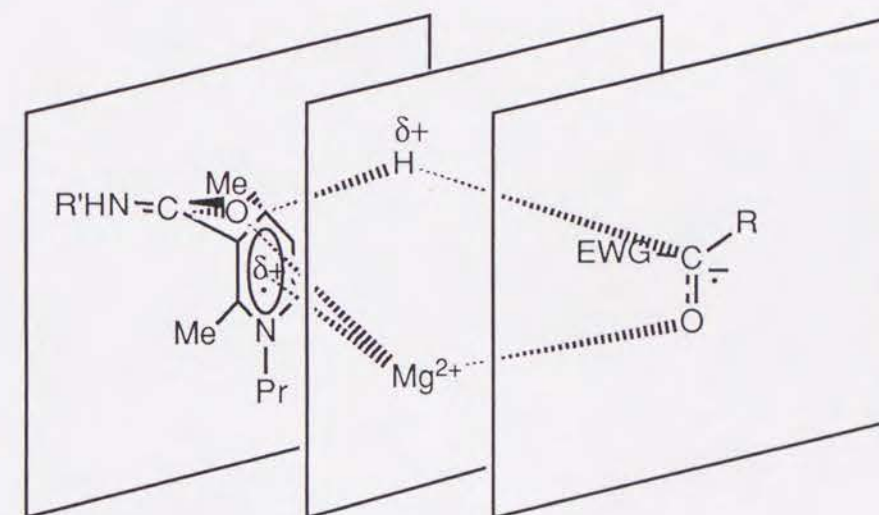


図4-6 遷移状態における Mg^{2+} イオンを含んだ遷移状態

同じ Mg^{2+} 存在下の反応でも、クロラニル(51)との反応では逆に、(11*R*)-Me₃MQP⁺が多く生成物として得られる。この場合も、表4-7の遷移状態における *syn/anti* の配座間の活性化パラメータの差は、*syn*型配座がエンタルピー的に安定であり、逆にエントロピー的には不利であることを示して

いる。つまり、キノンの反応性の違いによって活性化エネルギーにおけるエンタルピーとエントロピーの相対的な重要性が変化することはあっても、*syn/anti*の配座間のエンタルピーおよびエントロピー的な安定性の相異の関係は保たれている。エントロピー項が重要な役割をしている場合には*anti*選択性を示し($T\delta\Delta S_{R-S}^{\ddagger} > \delta\Delta H_{R-S}^{\ddagger}$)、エンタルピー項が意味をもつ反応においては*syn*選択性が観測される($\delta\Delta H_{R-S}^{\ddagger} > T\delta\Delta S_{R-S}^{\ddagger}$)。

また一方、この(4*R*)-Me₃MQPHと51との反応における立体選択性および活性化パラメータはMg²⁺非存在下のそれとほとんど変わらない。つまり、Mg²⁺の存在、非存在にかかわらず、反応している化学種が同一である、すなわちMg²⁺存在下においても、Mg²⁺を含まない遷移状態を経由して反応が進行していることを示唆している。紫外可視吸収スペクトルを用いて測定したMg²⁺とMe₃MQPHの会合定数は、 $1.2 \times 10^3 \text{ (M}^{-1}\text{)}$ であり、この値から反応条件([Me₃MQPH] = [Mg²⁺] = 1 mM)におけるマグネシウム錯体の割合は38%と計算され、反応性の高いキノンの反応では、Mg²⁺と錯形成していないMe₃MQPHが反応に関与する可能性を示している。このことについては次節で詳しく述べる。

BNAHとキノン誘導体との反応における反応速度に対するMg²⁺の効果は、福住らによって報告されているが¹⁸⁴、51との反応では反応を阻害し、3や56との反応では加速効果を示しており、本節での結果とよい一致を見せている。残念ながら、スペクトル上の問題のため、Mg²⁺イオン存在下でのMe₃MQPHとキノン誘導体の反応速度に関する検討は行うことができなかった¹⁸⁴。

Me₃PNPHのMg²⁺存在下における反応における立体選択性は、大きく*S*体に片寄っている²⁴⁴。そのような選択性の大きな値に対する誤差は大きく、また実験で得られる*R/S*選択性も、反応条件のわずかな差によって変化した。従って、このような再現性の得られない系に関する議論は差し控えることにする。

4.4.3 Mg²⁺イオン非存在下での反応における活性化パラメータの差

Mg²⁺イオンが存在しない系についても、Mg²⁺イオンの役割に関する知見を得るために同様の検討を行った。前項でも述べたが、Me₃MQPHと酸化還元電位の低いキノン誘導体との反応では、反応が進行しない(3との反応)かまたは収率が極端に低い(56との反応)ので、これらのキノンとの反応に関しては議論の対象から除外する。

2,6-ジクロロキノン(54)とMe₃MQPHとの反応においては、反応温度による*R/S*選択性の変動がほとんど観測されなかった。従ってこの反応においては、エンタルピー項は立体選択性にほとんど影響を及ぼさないことがわかる。従って、立体選択性は主にエントロピー項によって決定され、この場合も*anti*型配座が*syn*型配座よりもエントロピーの面で安定なため($\delta\Delta S_{R-S}^{\ddagger} > 0$)、*R*体を与える経路がGibbsエネルギー的にも低い活性化エネルギーとなる。54や56との反応では、Mg²⁺イオンを反応系から除外することによって、立体選択性が*S*から*R*へと変化している。この変化は、立体選択性を決定する主要因が、Mg²⁺イオン非存在下ではエントロピーにあることを示している。

ここで、“エントロピー”という言葉、“反応の起こりやすさ”という言葉に置き換えて考えることができる。上述の結果は、反応性の低いキノン誘導体との反応では、還元剤と酸化剤との有効な(反応が次に進行することのできる)錯形成が、Mg²⁺イオン非存在下では非常に起こりにくいことを意味する。有効な錯形成が起これば、還元剤から酸化剤へ電子移動が起こり、そのまま続いてプロトン移動が起こるが、有効でない錯形成が起こった場合には、やがて原系に戻ってしまう。つまりこの会合過程における配座が、反応の立体選択性を決定しているということができる。有効な錯形成の後、電子移動が起こってしまえば、あとは非可逆な過程に入っていく。この反応の起こりやすさ(つまりエントロピー)が立体選択性を支配している。

Me₃PNPHは、Me₃MQPHよりも反応性に優れているので、ここで述べる結果はMe₃MQPHのそれよりも信頼性が高い。立体選択性がキノンの酸化還元

電位に応じて変化することから、この反応系は Me_3MQPH の Mg^{2+} 存在下の反応に近いと考えられる。ここでもまた、活性化エンタルピーは*syn*型配座をより安定化し、エントロピー項は*anti*型配座を安定化する。特にこの反応系における、*syn/anti*の配座間の活性化エンタルピーの差は、すべて約1 kcal/molと非常に大きくなっている。それにもかかわらず、51との反応においては、それを大きく上回るエントロピー優位性によって、*anti*型配座が安定化され、*R*体の生成物を多く与える。

4.5 原系における配座と Mg^{2+} イオンの効果²⁵¹

前節までは、遷移状態における*syn/anti*の配座間のエネルギー差を見積ることを中心に議論を進めてきた。反応の立体選択性は、原系での配座の安定性の差にかかわらず、遷移状態(より厳密には立体規制段階)での安定性の差で決定される。しかし、キノン誘導体等ヒドリド受容体との反応では、NAD(P)Hモデル化合物は原系での配座を保ったまま基質と衝突し、“効果的な”錯体を作ったものだけが活性化状態に入っていくことができるという見方もできる。そこで、 Me_3MQPH の原系での配座についての検討を行った。また、 Mg^{2+} イオンの配位による影響も併せて検討した。その結果について本節で議論する。

4.5.1 Me_3MQPH の配座とその相対安定性

室温では、 Me_3MQPH のカルバモイル窒素のメチル基(Me_{carb})は重アセトニトリル中、 ^1H NMRスペクトルにおいてシングレットとして観測される。つまり、この溶液中の種々の配座間の平衡は、 ^1H NMRのタイムスケールよりも速いことがわかる。ところがこの溶液を243 Kまで冷却すると、このシグナルが3本に分裂する。他の部分のメチル基あるいはベンジル位のメチンプロトンも3本に分裂する。243 Kにおける Me_3MQPH の ^1H NMR部分スペクトルを図4-7に示す。

この化合物のUVスペクトルの吸収波長から、ジヒドロキノリン環とカルボニル基は同一平面上にないことがわかっている^{162,223}ので、CPKモデルを

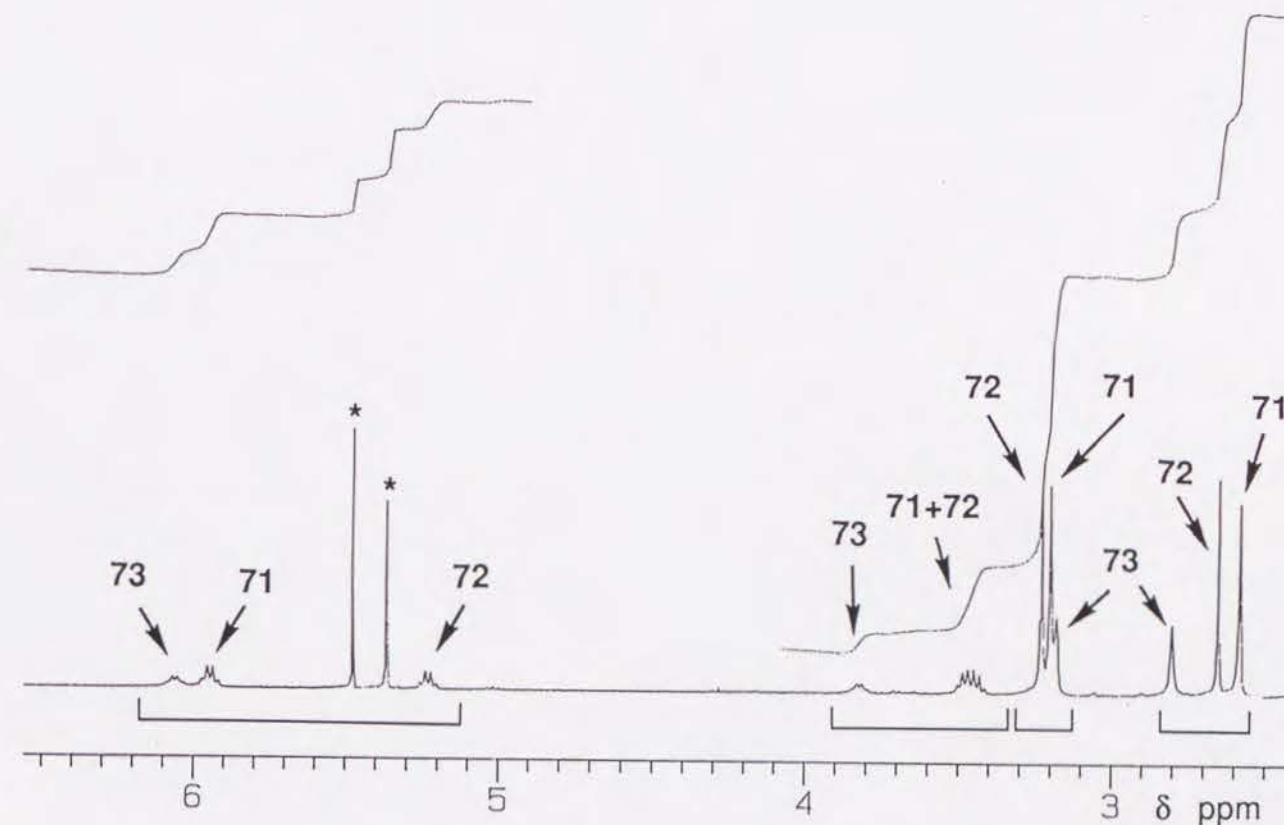


図4-7 -30 °Cにおける Me_3MQPH の400MHz ^1H NMR 部分スペクトル

用いて考察すると、3つの安定な配座は図4-8に示す71(*anti-Z*), 72(*anti-E*), 73(*syn-Z*)のようなものであると結論できる。4つめの配座である*syn-E*は、大きな立体障害のため存在しないと考えられる。

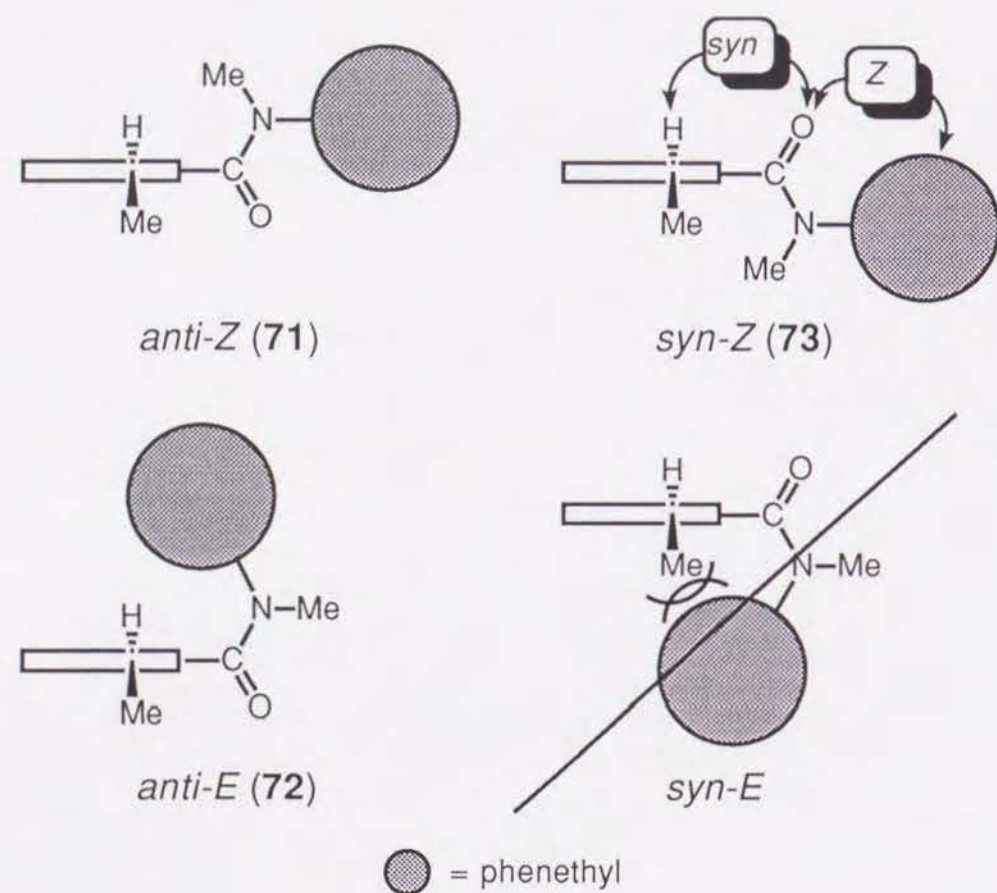


図4-8 Me_3MQPH の配座異性体

配座の同定は193 KにおけるNOE測定によって確立された。 Me_{carb} の3つのシグナルのうちの1本(δ 2.58 ppm)と、4位の水素との間に11%の相関が観測された。この配座は、 Me_{carb} と4位の水素とが最も近い関係にある71であることがわかる。この配座のベンジル位のメチンプロトンは、 δ 5.94 ppmにシグナルを持つ。また、積分比から、 δ 2.65 ppmのシングレットは δ 5.23 ppmのシグナルに、 δ 2.80 ppmのピークは δ 6.05 ppmのピークにそれぞれ対応する。ベンジルメチンプロトンの化学シフトは、 $\text{C}_{\text{carbonyl}}\text{-N}_{\text{amide}}$ の回転により大きく影響されると考えられるので、 δ 5.23 ppm(δ 2.65 ppm)に対応す

る配座は72であり、 δ 6.05 ppm(δ 2.80 ppm)のシグナルは73の配座に相当すると結論できる。このピークの同定は、カルボニル基のアニソトロピーによる非遮蔽効果によっても確認することができた。

これら3つの配座の相対存在比は、71 : 72 : 73 = 34 : 41 : 26となり、カルボニル基の配向に着目した場合は、*syn/anti* = 26 : 74と、*anti*型配座が多く存在することがわかった。

3つの配座間の相互変換の速度および活性化パラメータは各温度での ^1H NMRスペクトルのシミュレーション^{252,253}によって計算することができる。結果を表4-8に示す。図4-9に速度定数の定義を示す。また、図4-10にはシミュレーションスペクトルと実際のスペクトルの一致を示す。

表4-8 273 Kにおける配座間の交換速度と速度パラメータ

速度パラメータ	Mg^{2+} 非存在	Mg^{2+} 錯体
$k_{12} (\text{sec}^{-1})$	0.83	0.24
$k_{21} (\text{sec}^{-1})$	1.02	0.35
$k_{23} (\text{sec}^{-1})$	44.7	0.48
$k_{32} (\text{sec}^{-1})$	50.6	0.092
$k_{31} (\text{sec}^{-1})$	105	0.077
$k_{13} (\text{sec}^{-1})$	75.1	0.28
$\Delta H_{12}^\ddagger (\text{kcal/mol})$	11.88 ± 0.43	12.84 ± 0.30
$\Delta S_{12}^\ddagger (\text{cal/mol} \cdot \text{deg})$	-15.25 ± 1.19	-14.20 ± 0.76
$\Delta H_{23}^\ddagger (\text{kcal/mol})$	13.65 ± 0.12	17.40 ± 1.00
$\Delta S_{23}^\ddagger (\text{cal/mol} \cdot \text{deg})$	-0.85 ± 0.52	3.90 ± 0.44
$\Delta H_{31}^\ddagger (\text{kcal/mol})$	10.64 ± 0.61	19.71 ± 0.12
$\Delta S_{31}^\ddagger (\text{cal/mol} \cdot \text{deg})$	-10.15 ± 0.19	8.70 ± 0.42

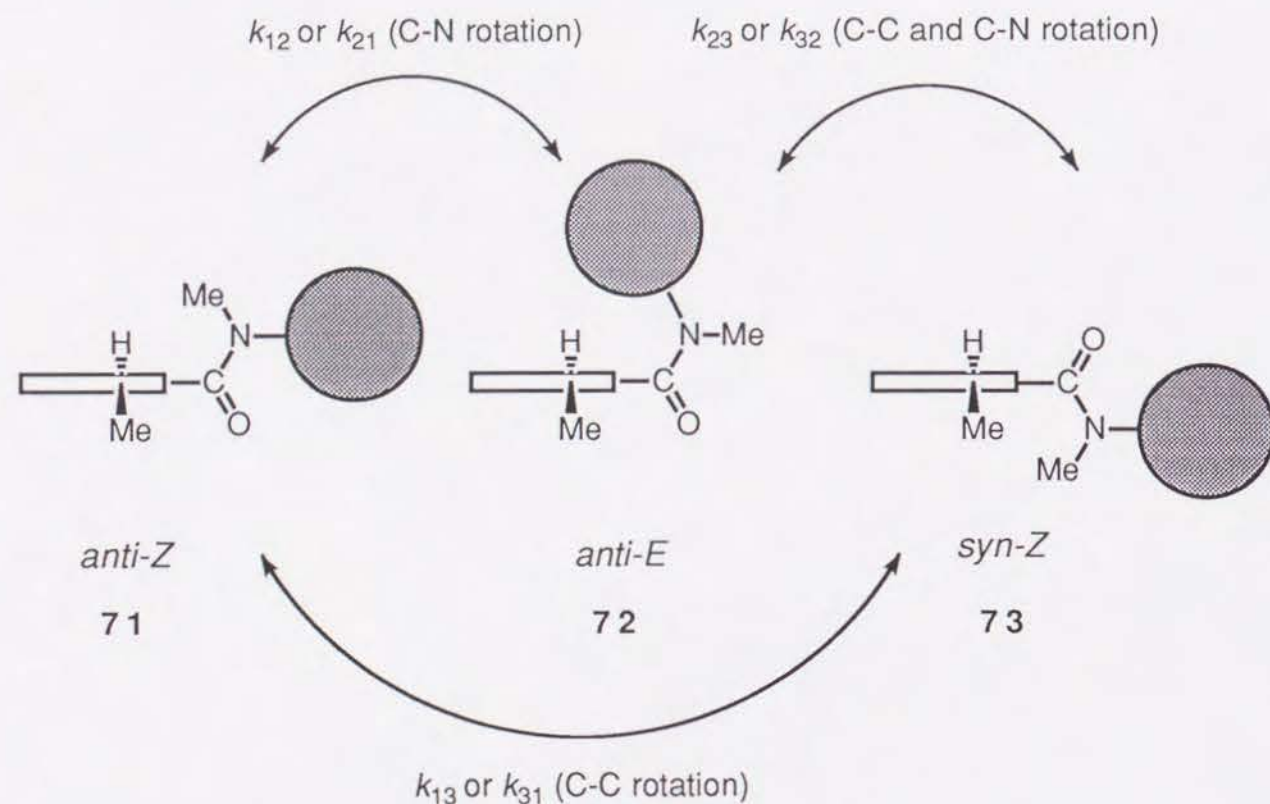


図4-9 速度定数の定義

4.5.2 Me_3MQPH の配座に及ぼす Mg^{2+} イオンの効果

Mg^{2+} イオンの存在によってもシグナルの分裂が観測される。この場合、より高い温度でピークが3つに分離する。これはつまり、 Me_3MQPH と Mg^{2+} イオンとが錯形成した結果、結合の回転速度が低下することを示すものであるが、その錯形成により配座間の平衡が、 $71:72:73 = 13:19:68$ となり、*syn*側(73)へ大きくシフトすることを意味する。この場合においてもシミュレーションによって回転障壁に関するパラメータを決定することができ、表4-8に示すような値が得られた。

アセトニトリル中での Me_3MQPH と Mg^{2+} イオンとの会合常数(K_{ass})はUV/VISスペクトルを用いて、 $(1.18 \pm 0.6) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ と決定された。この値から、上述のNMR測定条件では Me_3MQPH と Mg^{2+} イオンとが99%以上錯形成していることが確認された。 Mg^{2+} の濃度を徐々に変化した場合の3つの配座の存在比の変化を表4-9に示す。

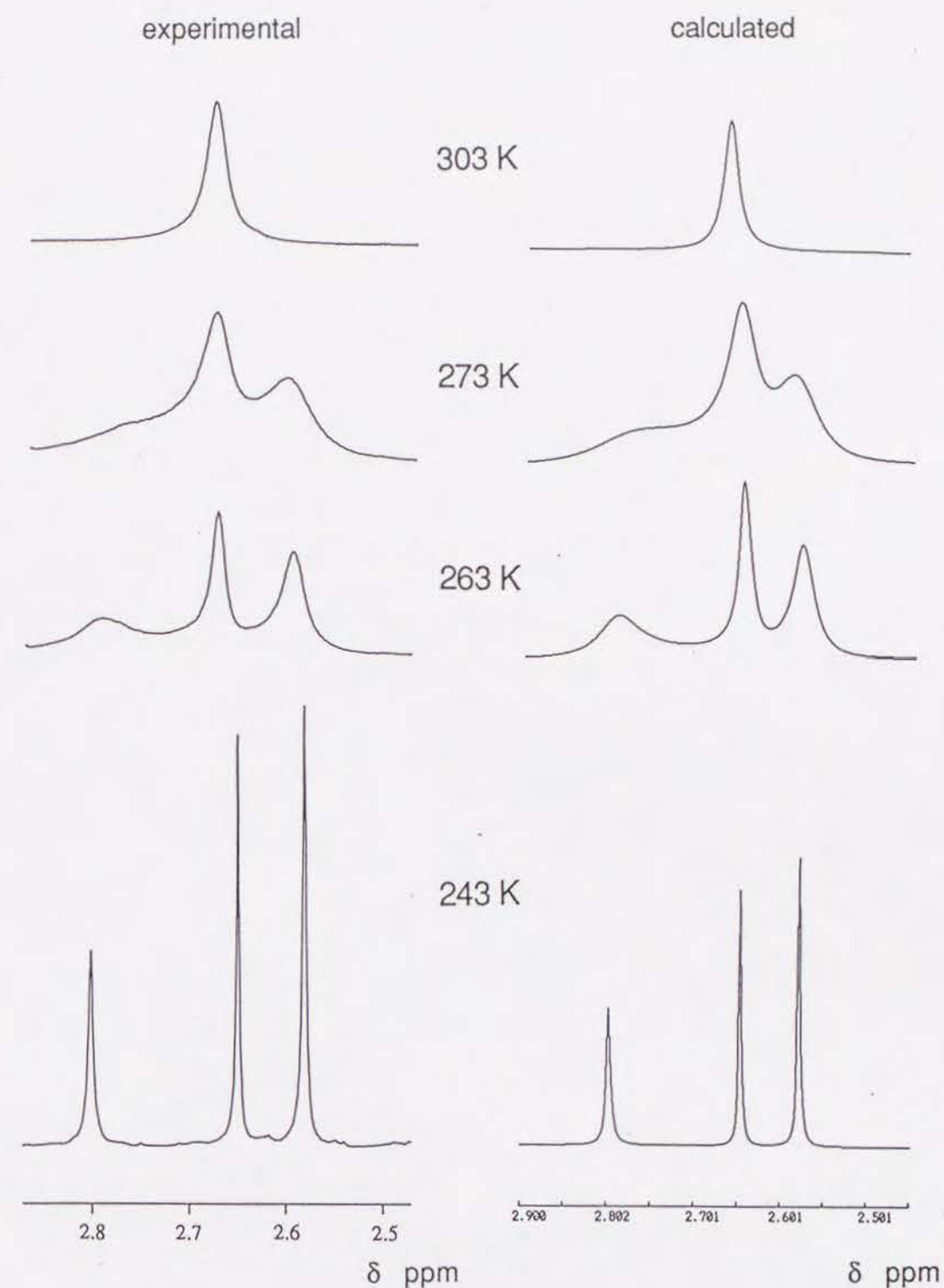


図4-10 Me_3MQPH の400MHz ^1H NMR 部分スペクトル(左)およびそのシミュレーション(右)

表4-9 Mg^{2+} 当量による回転異性体の存在比の変化

$[\text{Mg}^{2+}]/\text{mM}$	0	14	62	41	106	400
$[\text{Me}_3\text{MQPH}]/\text{mM}$	40	58	121	57	104	42
$[\text{Mg}^{2+}]/[\text{Me}_3\text{MQPH}]$	0	0.24	0.51	0.71	1.0 ^b	9.5
Complex % ^a	0	23	50	68	92	100

71 (<i>anti-Z</i>), % ^{a,c}	34	24	16	12	14	13
72 (<i>anti-E</i>), % ^{a,c}	41	29	19	19	16	19
73 (<i>syn-Z</i>), % ^{a,c}	26	47	65	69	70	68

a 誤差 = $\pm 5\%$ 。

b 通常の反応条件。ただし濃度は、 $[\text{Me}_3\text{MQPH}] = [\text{Mg}^{2+}] = 1 \text{ mM}$ 。この濃度では、38%の Me_3MQPH が Mg^{2+} と錯体を作っており、71:72:73 = 20:24:56となっている。

c Mg^{2+} と錯体を作っているものと作っていないものの総和。

表4-8より、 Mg^{2+} イオンによる回転速度の低下は、 $\text{C}_3\text{-C}_{\text{carbonyl}}$ 結合の回転を含む73と71および73と72との間で最も顕著である。これは、 Mg^{2+} イオンがカルボニル酸素に配位していることを示している。このかさ高いカルボニル酸素と4位のメチル基の立体障害によって*anti*型配座が不安定となり、*syn*型配座が相対的に安定化される。

表4-8に示す活性化エントロピーのうち、 Mg^{2+} イオンと錯体を形成した72から73および73から71への変換だけが正の値をとっており、他は全て負の値となっている。前者の2つの回転が $\text{C}_3\text{-C}_{\text{carbonyl}}$ 結合の回転を含むことから、この正のエントロピーは回転の遷移状態において、 Mg^{2+} イオンがカルボニル酸素から離れることを意味する。キレートした酸素原子はあまりにも立体障害が大きいので、そのままでは相互変換できないと考えられる。

4.5.3 キノン誘導体による酸化反応における立体化学

クロラニル(51)との反応では、 Mg^{2+} イオン存在下においても、 Mg^{2+} イオンと錯体を作っていない Me_3MQPH が反応に関与しているということは前節で述べた。これまでの条件($[\text{Me}_3\text{MQPH}] = [\text{Mg}^{2+}] = 1 \text{ mM}$)ではこの錯体の割合が38%しかないことから、次に Mg^{2+} イオンを0.5-100当量加え、 Me_3MQPH の Mg^{2+} 錯体の割合を種々変化させてキノン誘導体と反応させ、生成物の立体化学を調べた。結果を表4-10に示す。

表4-10 (4R)- Me_3MQPH のキノンによる酸化反応における立体選択性

キノン	Mg^{2+} (当量)	温度(K)	R/S比
クロラニル(51)	0	293	1.28/1
	0.5	293	1.16/1
	1	293	1.33/1
	2.5	293	1.50/1
	5	293	1.52/1
	100	293	1.80/1
ベンゾキノン(3)	50	255	1.83/1
	0	293	未反応
	1	293	1/ 7.61
	100	293	1/10.8

表4-10から、 Mg^{2+} イオンの存在しない反応系でのR/S比は1.3/1と、原系での*anti/syn*比(75/25)と異なっていることがわかる。ここで、*anti*型配座をもつ71と72の構造を見比べると、72は、反応する4位水素の側に立体障害の大きい α -メチルベンジル基が覆いかぶさっている。つまり、72は、ほとんど反応しないと考えることもできる。より立体障害の少ないZ配座を持つ*anti-Z*と*syn-Z*の原系での比(71/73)は34/25、つまり1.3/1となり、実験で得

られる生成物のR/S比にちょうど一致することがわかる。72の反応性が極端に低いとする根拠についてはさらに検討が必要であるが、71よりもかなり反応性が低下することは予想できる。293 Kにおける各配座間の平衡およびMg²⁺イオンとの会合の平衡は、Mg²⁺イオン非存在下で測定したキノンによる酸化反応の速度²⁴⁷よりも速いので、Mg²⁺と錯体を作っていない未反応のMe₃MQPHはMg²⁺存在下においても常に原系での配座の存在比で存在すると考えてもよい。

100当量のMg²⁺イオン存在下においても、生成物のR/S比は1.8/1とほとんどMg²⁺イオン非存在下の値と変わらない。このわずかな値の変動は塩効果によるものであると考えられる。実際、Me₃MQPHと錯体を作らないことが知られている^{159,160}Li⁺イオンを存在させた場合の生成物のR/S比と反応速度は、表4-11に示すように塩効果によって多少変化する。すなわちクロラニルとの反応では、100当量のMg²⁺イオン存在下においても、反応はMg²⁺と錯体を作っていないMe₃MQPHから進行し、Mg²⁺イオンはクロラニルとの反応を不活性にしていることがはっきりとわかる。

表4-11 (4R)-Me₃MQPHのクロラニル(51)による酸化反応における立体選択性および反応速度に対するLi⁺の効果

Li ⁺ (当量)	R/S比	k ₂ (M ⁻¹ ·sec ⁻¹) ^a
0	1.28/1	123±6
1	1.38/1	-
50	1.50/1	110±6
500	-	106±5

a 293 KにおけるMe₂MQPHとの反応速度

1,4-ベンゾキノンによる酸化反応では、Mg²⁺イオンが存在しないと反応が進行しないので、Mg²⁺イオンと錯体をつくったMe₃MQPHが反応に関与している。この場合、原系における*anti*-Zと*syn*-Zの比は、[71]/[73]=1/5.23となり、100当量のMg²⁺イオン存在下での酸化生成物のR/S比(1/10.8)と多少異なっている。つまり、73が71よりも1.5倍反応性が高いことがわかるが、これはlateな遷移状態でのカルボニル基によるエンタルピー的な安定化の結果、わずかながら*syn*型配座が有利になるためと解釈できる。しかしながら、この差は非常に小さく、この場合も、Mg²⁺イオンが存在しない場合と同じように、71と73はほぼ同じ反応性を示すと解釈したほうが良さそうである。すなわち、遷移状態での*syn/anti*の安定性の比は原系での*syn/anti*の安定性の比にほぼ等しいということになる。

4.5.4 キノン誘導体による酸化反応におけるエネルギー図

以上のことをまとめると、キノン誘導体との反応においては、原系において*syn*型配座を持つMe₃MQPHは遷移状態においても*syn*型配座をとり、原系で*anti*配置を持つものはその配置を維持したまま遷移状態を迎える。前節では遷移状態において、そして本節においては原系において*anti/syn*の配座間のエネルギー差を見積ることができた。すなわち、*syn*および*anti*-Me₃MQPHのキノン誘導体による酸化反応における定量的なエネルギー図を、図4-11のように描くことができる。Mg²⁺イオンの関与しない反応(クロラニルとの反応)およびMg²⁺イオンの関与する反応(ベンゾキノンとの反応)の両方において、原系でのエネルギー差はそのまま遷移状態においてもほぼ維持されている。

このことは、酵素の機能を考える上で非常に重要な概念である。酵素の関与する反応においては、立体選択性はほぼ100%である。不必要なエナンチオマー(ジアステレオマー)はほとんど生成しない。もしも立体選択性が遷移状態で決定されるなら、誤った立体配置をもって進行する反応も正しい反応と同様、遷移状態近くまで駆け上がり、誤った反応の方はエネル

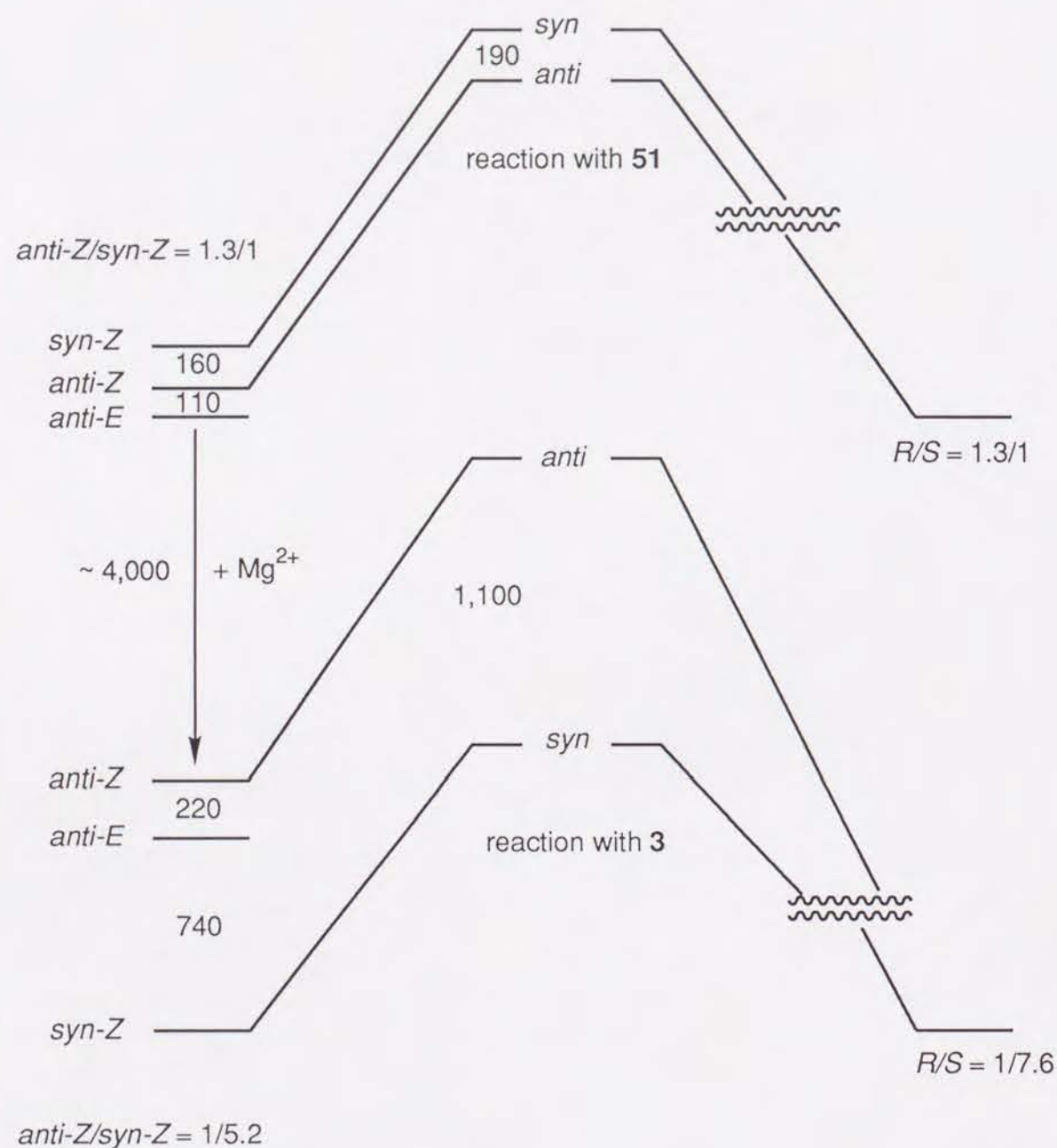


図4-11 Me₃MQPHのキノンによる酸化反応のエネルギー図

ギー的に不利なため、また原系まで戻っていくことになる。そのような場合には、不必要な原子の動き、無駄なエネルギーの浪費がある。加えて、高選択的な反応の場合、原子配置の差だけでエナンチオマー(ジアステレオマー)間の反応に10 kcal/molもの活性化エネルギーの差を作りだす必要があることになり、かなりの難しさが生じてくる。

一方、原系での配座が生成物の立体選択性を決定するとすると、正しい立体配置でのみ酵素に取り込まれ反応していくのでエネルギー的にも経済的である。つまり、原系での鋳型効果は、補酵素の周りに立体的な壁がなくとも、酵素が原系においてカルボニルの双極子を固定さえすれば、この段階で生成物の立体配置が決定される²⁵⁴ということからも、酵素進化を考えていく上で非常に重要な概念であろう。

4.6 実験の部

測定機器

¹H NMRスペクトルは第2.3節に示した装置を用いて測定した。サイクリックボルタンメトリー測定は第3.5節に示した装置を用いて測定した。定電位電解反応は第3.5節に示した装置を用いた。UV/VISスペクトルはHitachi U-3210分光光度計を用いて測定した。ESRスペクトルはJEOL JES-RE 2XG分光計を用いて測定した。反応速度の測定はUnion Giken System 77マイクロコンピュータを備え付けたUnion Giken RA-401ストップフロー反応解析装置を用い、Union Giken K2R温度制御装置で反応温度を制御した。速度データの解析は、オリジナルプログラム(APPENDIX参照)を使用し、パーソナルコンピュータを用いて計算した。元素分析はYanaco MT-3元素分析装置を用いて行った。

試薬

第2.3節および第3.5節に示した方法で合成あるいは精製した。ただし、第4.5節に関する実験において使用した過塩素酸マグネシウムは、市販のものをその都度新しく購入し、そのまま使用した。

(4*R*)-Me₃PNPH(65)の合成

30 mlのフラスコに119 mg(0.40 mmol)の(4*R*,9*R*)-Me₂PNPH¹⁶²と227 mg(2.0 mmol)のカリウム *tert*-ブトキシドをアルゴン雰囲気下、20 mlの無水THFに溶解した。しばらく室温で攪拌後、0.125 ml(2.0 mmol)のヨウ化メチルを滴下した。やがて白い沈殿が生じた。そのまま遮光して室温で1時間攪拌した。沈殿を濾過した後、濾液を濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解した。この溶液を2回水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。ジクロロメタンを減圧留去した後に得られる粗成物をアルミナショートカラムに通して精製し、105 mg(0.34 mmol)の(4*R*,9*R*)-Me₃PNPHが84 %の収率で淡い黄色の油状物として得られた。

¹H NMRデータ(CDCl₃; δ from TMS) : 0.89 (t,3H), 1.11 (m,3H), 1.53 (br.d,3H), 1.84 (s,3H), 2.73 (s,3H), 2.8-3.3 (m,3H), 4.45 (br.,1H), 5.76 (d,1H), 6.18 (br.,1H), 7.3-7.4 (m,5H).

¹H NMRスペクトルを図4-12に示す。

(7*R*,9*R*)-Me₃PyP(69)の合成

200 mlのフラスコに5 g(27 mmol)の2,4-ジメチル-3-カルボキシピリジン塩酸塩¹⁶²を28 mlの塩化チオニルに溶解し、40分間加熱還流した。過剰の塩化チオニルを除去した後、残渣に20 mlのジクロロメタンに溶解した13 mlのトリエチルアミンを氷浴で冷却しながら滴下した。続いて20 mlのジクロロメタンに溶解した3.7 g(30 mmol)の*N*-メチル-(*R*)-α-メチルベンジルアミンを徐々に滴下し、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に25 mlの濃塩酸を加えて溶解させ、100 mlの水で希釈した。活性炭で3回処理した後、この水溶液を炭酸ナトリウムで中性に戻し、ジクロロメタンで抽出した。溶媒を減圧留去して得られた白い結晶(2.11 g, 30.4 %)は7*R*体と7*S*体のジアステレオマー混合物である。これらの異性体はアセトン-ヘキサンを溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって一部を分離することができた。X線結晶構造解析には (7*R*)-69を冷蔵庫中クロロホルムから再結晶し、得られた単結晶(0.4 x 0.4 x 0.5 mm³)を使用した。(7*R*,9*R*)-69

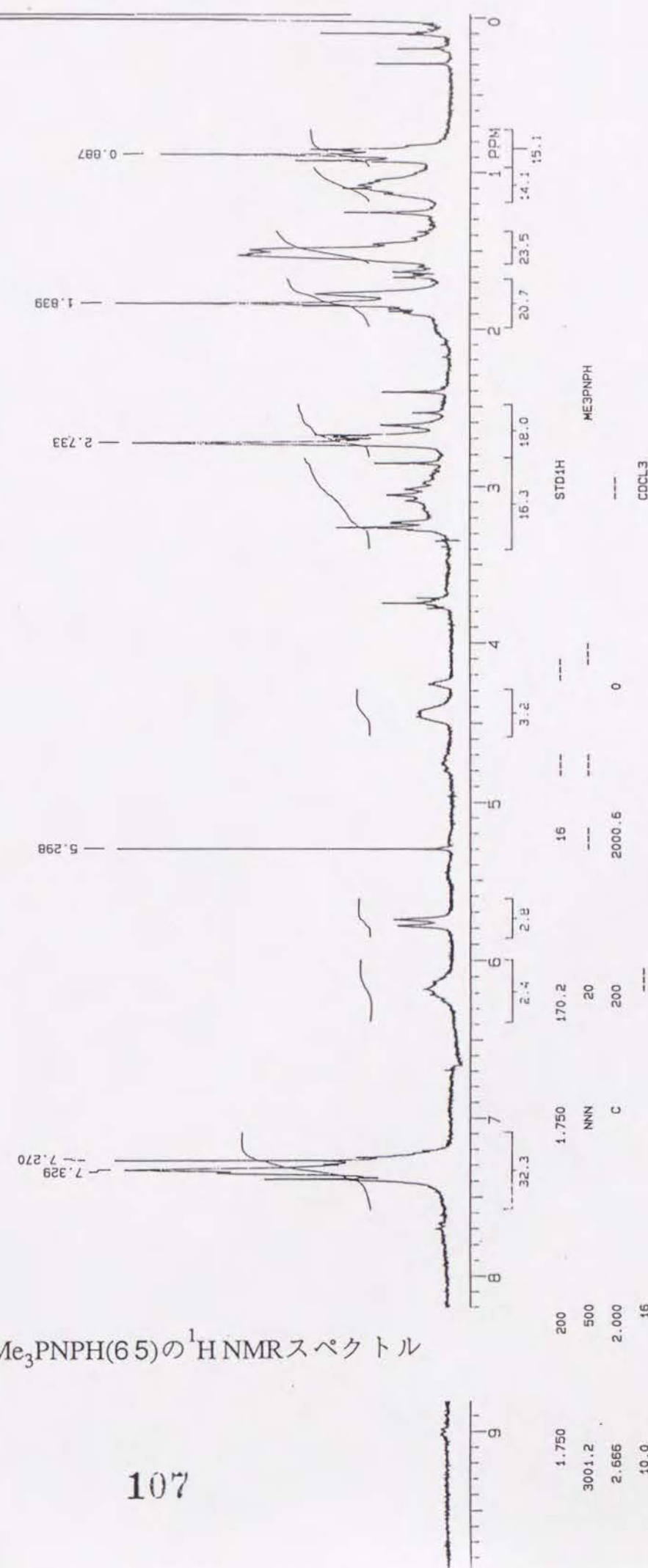


図4-12 (4*R*)-Me₃PNPH(65)の¹H NMRスペクトル

の融点は104-105 °C、(7*S*,9*R*)-69の融点は80-81 °Cであった。

元素分析値 Calcd. for C₁₇H₂₀N₂O (3/1 7*R*/7*S* mixture): C, 76.09; H, 7.51; N, 10.44 %. Found: C, 75.98; H, 7.58; N, 10.35 %.

(7*R*)-69 ¹H NMRデータ (CDCl₃; δ from TMS): 1.64 (d,3H), 2.31 (s,3H), 2.44 (s,3H), 2.47 (s,3H), 6.32 (q,1H), 7.02 (d, 1H), 7.30-7.48 (m,5H), 8.37 (d,1H).

(7*S*)-69 ¹H NMRデータ (CDCl₃; δ from TMS): 1.64 (d,3H), 2.25 (s,3H), 2.43 (s,3H), 2.52 (s,3H), 6.32 (q,1H), 6.98 (d,2H), 7.30-7.48 (m,5H), 8.36 (d,1H).

¹H NMRスペクトルを図4-13((7*R*,9*R*)-69), 4-14((7*S*,9*R*)-69)に示す。

(7*R*,9*R*)-Me₃PyP((7*R*)-69)の絶対配置の決定

X線結晶構造解析はRigaku AFC-5FOS 四軸回折装置を用い、Mo-*K*_α 照射によって行った。データの解析プログラムにはMULTAN 84を使用し、大阪大学産業科学研究所材料解析センターのFACOM S3500スーパーコンピュータシステム(TASMAC)を用いて行った。以下にクリスタルデータを示す。

クリスタルデータ

組成式	=	C ₁₇ H ₂₁ N ₂ O ₁	
空間群	=	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
結晶格子			
<i>a</i>	=	14.4711	(0.0012)
<i>b</i>	=	14.4831	(0.0015)
<i>c</i>	=	7.3870	(0.0007)
α	=	90.0000	(0.0)
β	=	90.0000	(0.0)
γ	=	90.0000	(0.0)
体積	=	1548.2000	(0.7)
<i>Z</i>	=	4	
<i>D</i> _c	=	1.1560	

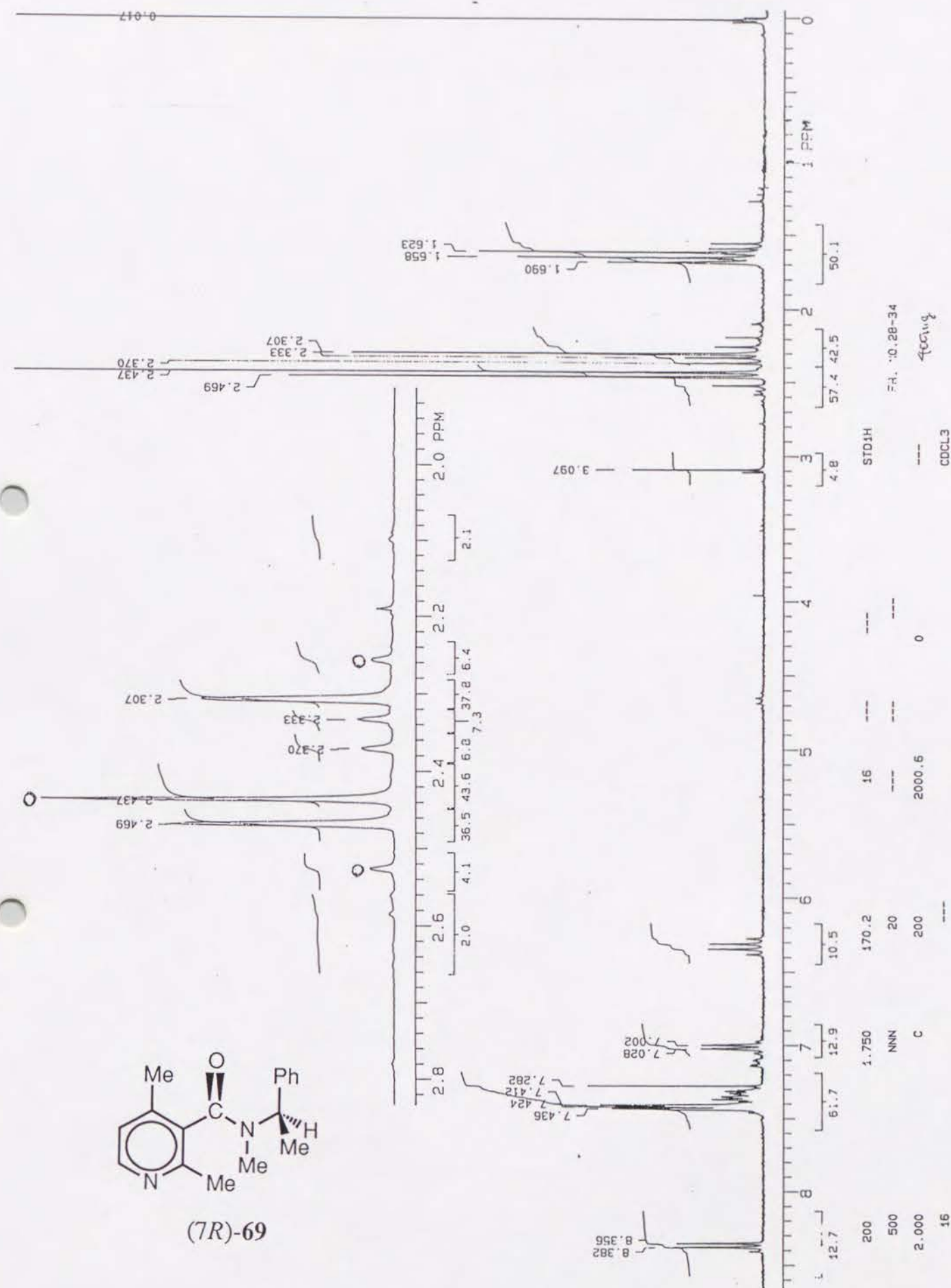
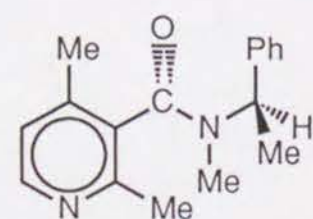
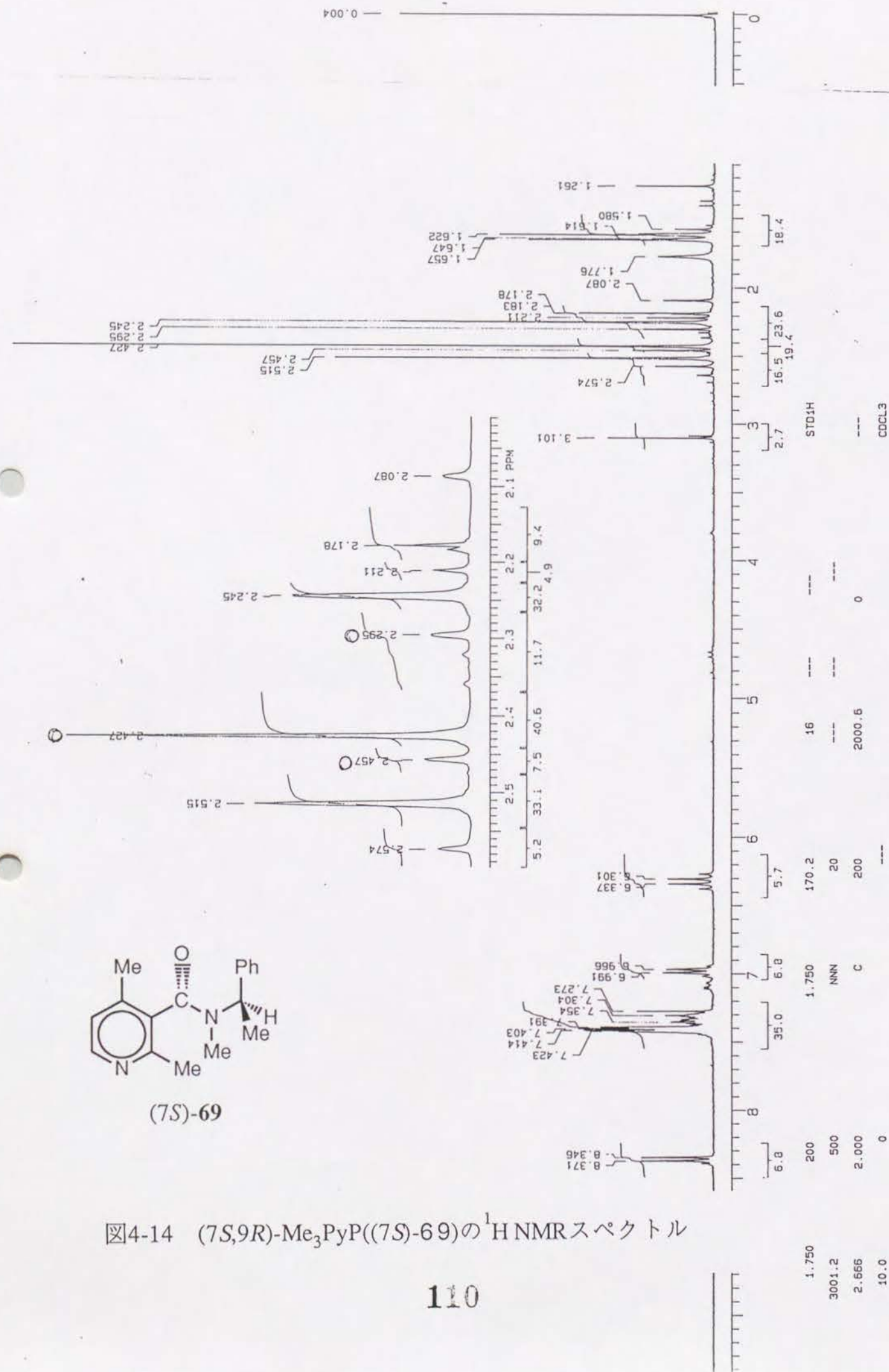


図4-13 (7*R*,9*R*)-Me₃PyP((7*R*)-69)の¹H NMRスペクトル



(7S)-69

図4-14 (7S,9R)-Me₃PyP((7S)-69)の¹H NMRスペクトル



全反射数 = 1537
測定反射数 = 1537

最小自乗パラメータ

F(000) = 0.12000E+3
使用した反射数 = 1537
原子数 = 20
R = 0.067

二面体角

$\angle C_4-C_3-C_7-O_{12}$ = 82.467 °
 $\angle C_4-C_3-C_7-N_8$ = -95.930 °
 $\angle C_2-C_3-C_7-O_{12}$ = -89.307 °
 $\angle C_2-C_3-C_7-N_8$ = 92.296 °
 $\angle C_{11}-C_4-C_3-C_7$ = 8.951 °
 $\angle O_{12}-C_7-N_8-C_9$ = 0.272 °
 $\angle O_{12}-C_7-N_8-C_{13}$ = -177.791 °

ORTEPを図4-1に示す。

(7R,9R)-Me₃PNP⁺(68)の合成

テフロンチューブに、106 mg(0.41 mmol)の(7R,9R)-68と3.4 g(27 mmol)の臭化プロピルを2 mlのエタノールに溶解し、10,000 kg/cm²の高圧下で25日間室温で反応させた。エタノールを減圧留去した後、クロロホルムに溶解し、エーテルを加えて結晶化させた。

¹H NMRデータ(CDCl₃; δ from TMS) : 1.00 (m,3H), 1.15 (d,3H), 1.85 (m,2H), 2.52 (s,3H), 2.53 (s,3H), 2.61 (s,3H), 4.56 (q,2H), 6.08 (q,1H), 7.3-7.5 (m,5H), 7.88 (d,1H), 8.98 (d,1H).

¹H NMRスペクトルを図4-15に示す。

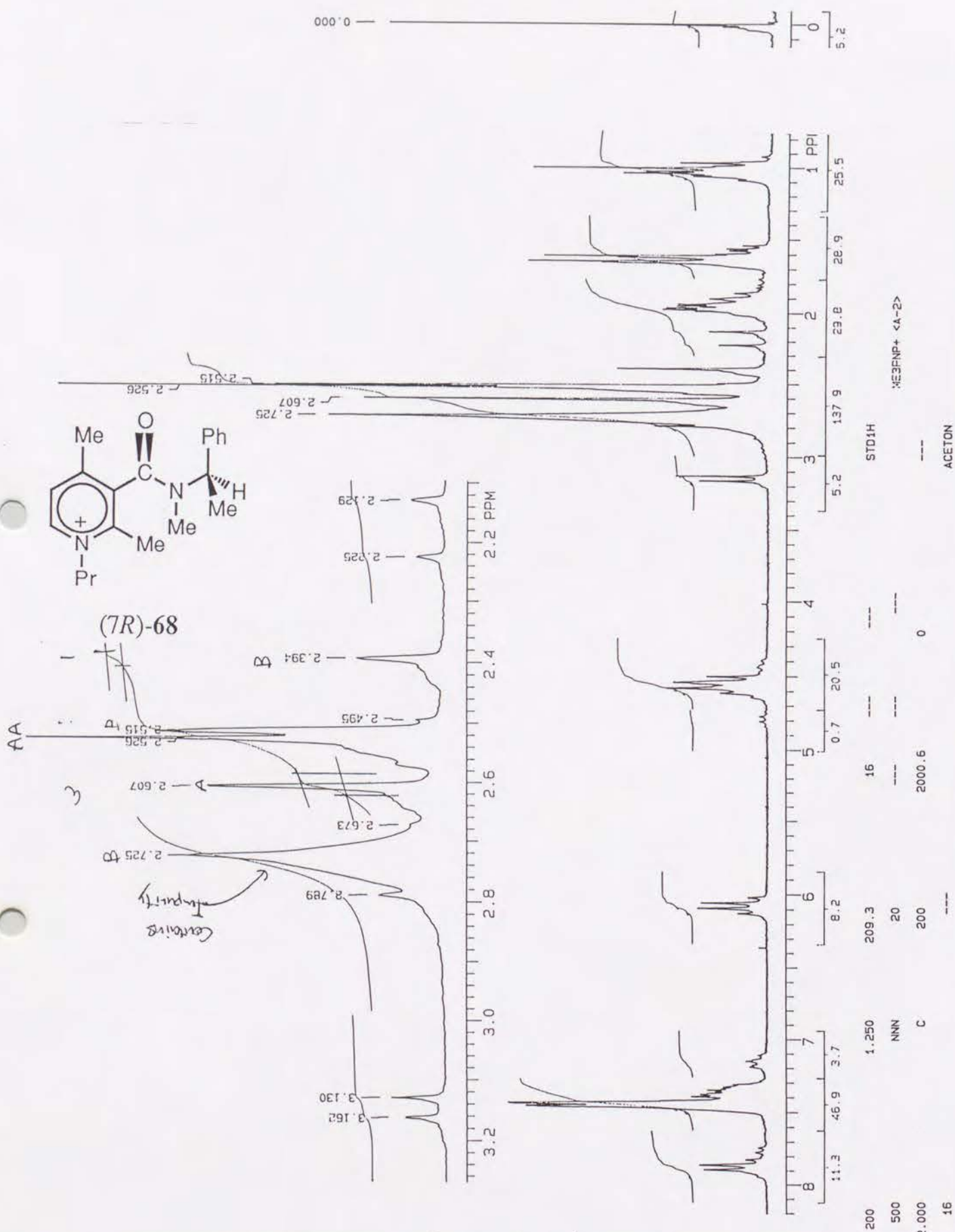


図4-15 (7R,9R)-Me₃PNP⁺((7R)-68)の¹H NMRスペクトル

(7S,9R)-68も同様の方法で合成した。この場合、7S体と7R体の1:1混合物が得られた。

¹H NMRデータ(CDCl₃; δ from TMS): 上述のピークに以下のピークを加えたもの 2.40 (s,3H), 2.51 (s,3H), 2.71 (s,3H).

¹H NMRスペクトルを図4-16に示す。

(4R)-Me₂MQPDの合成

(4R)-Me₂MQPHの合成法¹⁸⁷に基づき、Me₂MQP⁺のチオ硫酸ナトリウムによる水溶液中での還元反応を重水を用いて行うことにより、重水素体を得た後、メタノール-水系による再結晶を繰り返して4位の中心不斉に由来するジアステレオマーを分割し、純粋な4R体を得た。重水素含有率は¹H NMRから97%以上と決定された。

¹H NMRデータ(CDCl₃; δ from TMS): 1.14 (s,3H), 1.53 (d,3H), 2.26 (s,3/2H), 3.26 (s,3H), 5.22 (q,1H), 5.72 (br.d,1H), 6.80-7.35 (m,9H).

¹H NMRスペクトルを図4-17に示す。

(4R)-Me₂PNPDの合成

(4R)-Me₂PNPHの合成法¹⁶²に基づき、Me₂PNP⁺のチオ硫酸ナトリウムによる水溶液中での還元反応を重水を用いて行うことにより、重水素体を得た後、エタノール-水系による再結晶を繰り返して4位の中心不斉に由来するジアステレオマーを分割し、純粋な4R体を得た。重水素含有率は¹H NMRから95%以上と決定された。

¹H NMRデータ(CDCl₃; δ from TMS): 0.88 (t,3H), 1.45-1.57 (d+q,5H), 3.05 (m,1H), 3.25 (m,1H), 4.58 (d,1H), 5.20 (q,1H), 5.71 (br.d,1H), 5.77 (d,1H), 7.20-7.35 (m,5H).

¹H NMRスペクトルを図4-18に示す。

(4R)-Me₃MQPDの合成

上述した(4R)-Me₃PNPHの合成に準じた手順で、対応する(4R)-Me₂MQPD

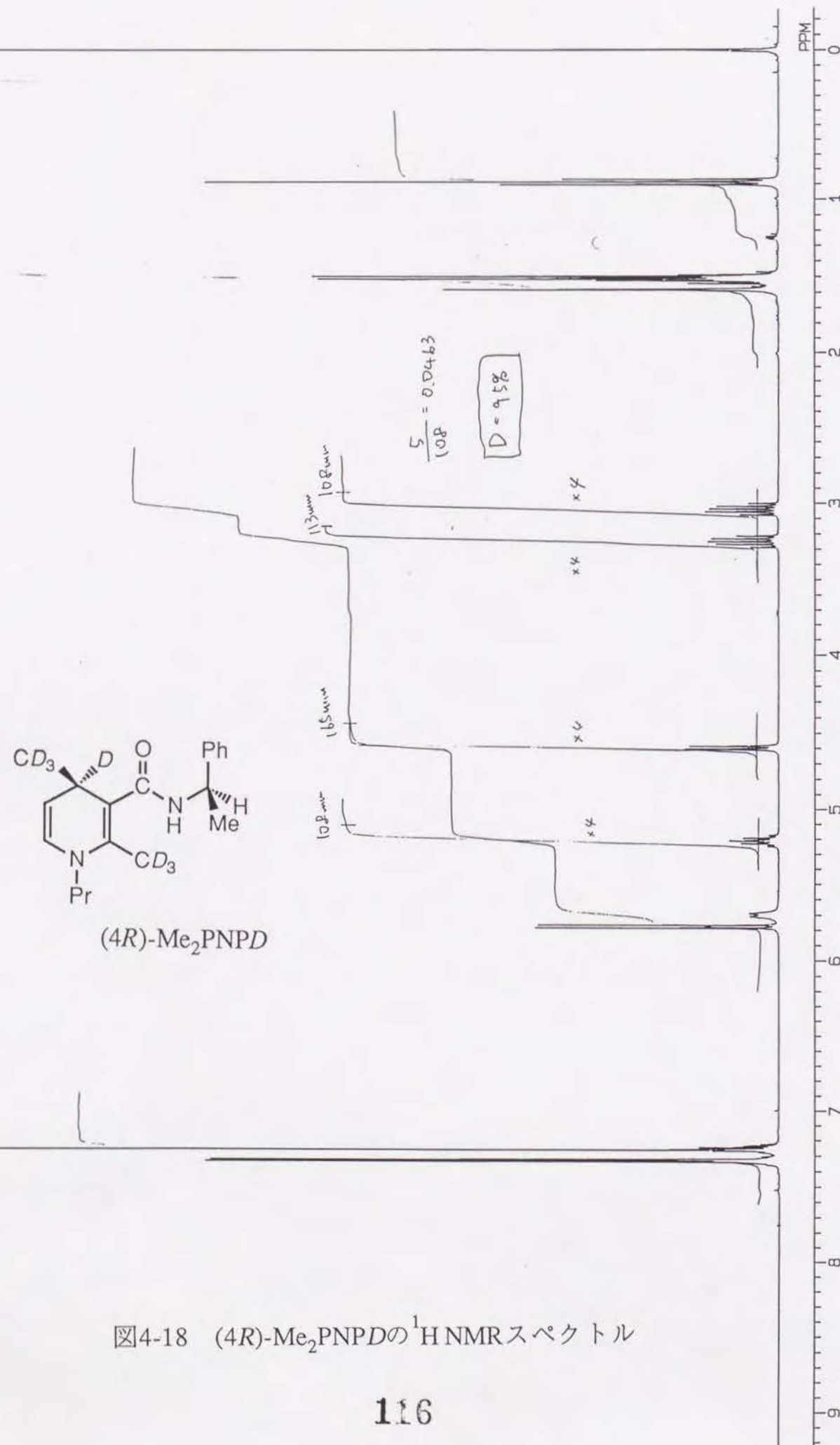


図4-18 (4R)-Me₂PNPDの¹H NMRスペクトル

をN-メチル化して得た。

¹H NMRデータ (CDCl₃; δ from TMS) : 1.22 (s,3H), 1.57 (m,3H), 1.97 (br.,3H), 2.74 (br.,3H), 3.22 (s,3H), 6.17 (br.,1H), 6.80-7.40 (m,9H).

¹H NMRスペクトルを図4-19に示す。

(4R)-Me₃PNPDの合成

上述した(4R)-Me₃PNPHの合成に準じた手順で、対応する(4R)-Me₂PNPDをN-メチル化して得た。

¹H NMRデータ (CDCl₃; δ from TMS) : 0.87 (t,3H), 1.52 (br.d,5H), 2.71 (s,3H), 2.9-3.3 (m,3H), 4.42 (br.d,1H), 5.76 (d,1H), 6.17 (br.,1H), 7.15-7.40 (m,5H).

¹H NMRスペクトルを図4-20に示す。

(4R)-Me₃MQPHおよび(4R)-Me₃PNPHの酸化反応

第3.5節に述べた手順に準じた方法で行った。ただし、(4R)-Me₃PNPHの電解酸化反応においては、0.8 V(vs. SCE)の定電圧下で行った。反応で得られたMe₃MQP⁺の¹H NMRは図3-9によく対応した。得られたMe₃PNP⁺の¹H NMRを図4-21に示す。

Me₂MQPHおよびMe₂PNPHとキノン誘導体との反応速度の測定

Me₂MQPH, Me₂PNPH, Me₂MQPD, Me₂PNPDとキノン誘導体との反応速度はストップフロー反応速度測定装置を用い、アルゴン雰囲気下、298, 303, 308, 313および318 Kで測定した。

反応速度はキノンを10当量以上用いた擬一次条件において、対応するキノン誘導体のラジカルアニオンの吸収の増大を観測した。スペクトルの実際例を図4-22に示す。擬一次反応速度定数は、3半減期以上の測定点から反応の終点を外挿し、それから得られる各反応時間でのNAD(P)Hモデル化合物の濃度の対数を時間に対してプロットすることにより得られる直線の相関係数が最大になるように、パーソナルコンピュータによる最小自乗法で終点を最適化した。プログラムリストをAPPENDIX Iに示す。

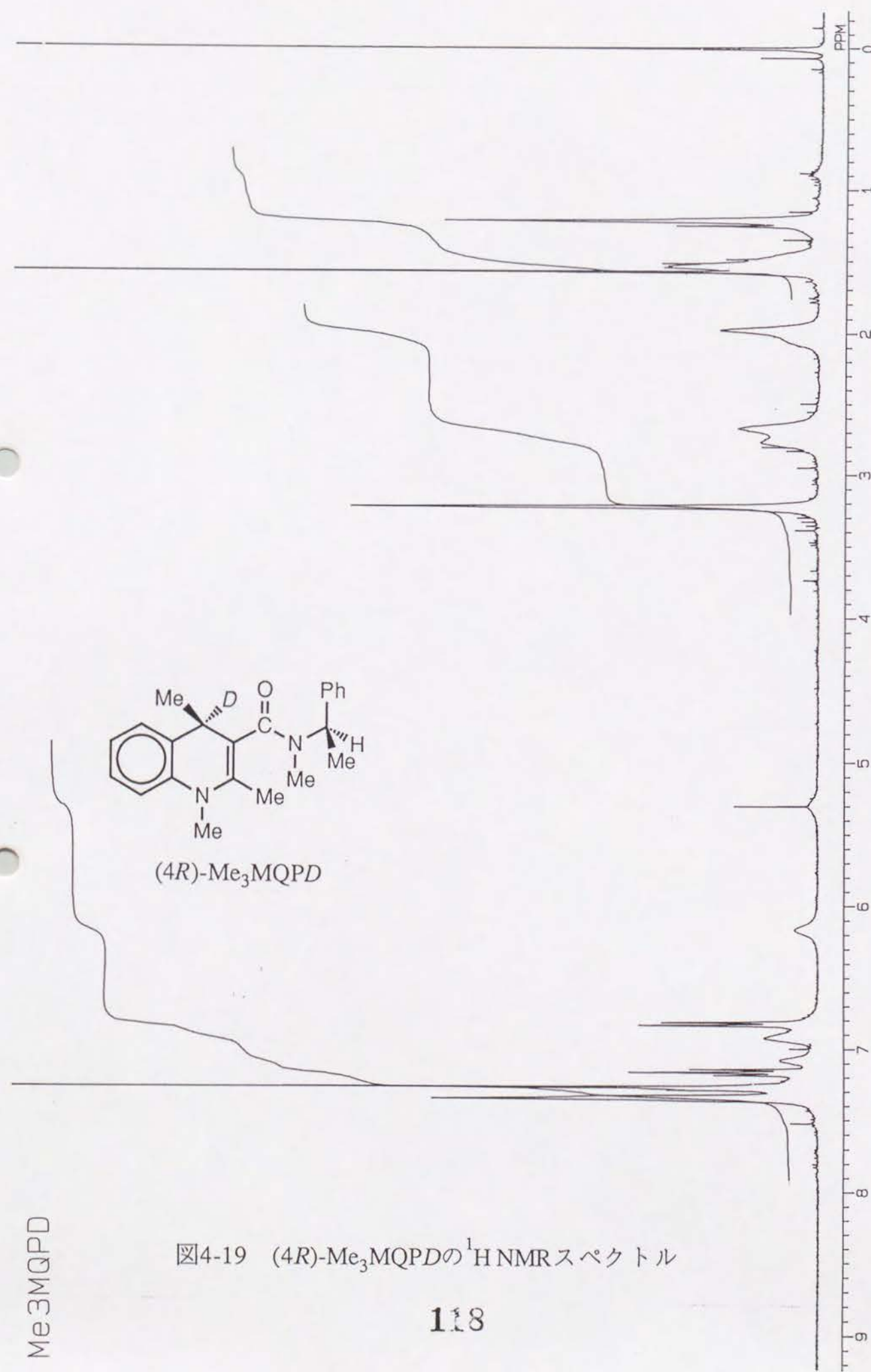


図4-19 (4*R*)-Me₃MQPDの¹H NMRスペクトル

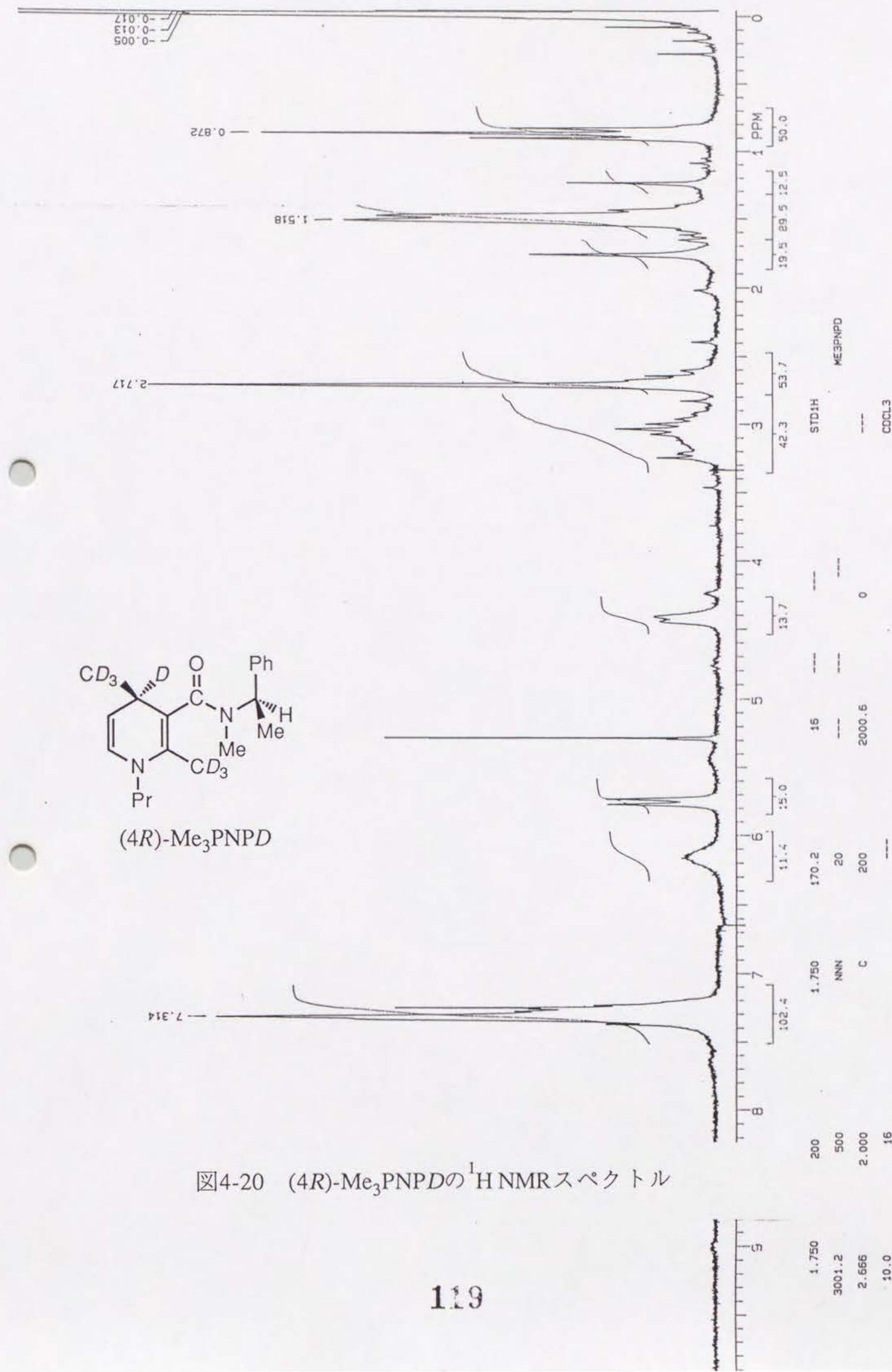


図4-20 (4*R*)-Me₃PNPDの¹H NMRスペクトル

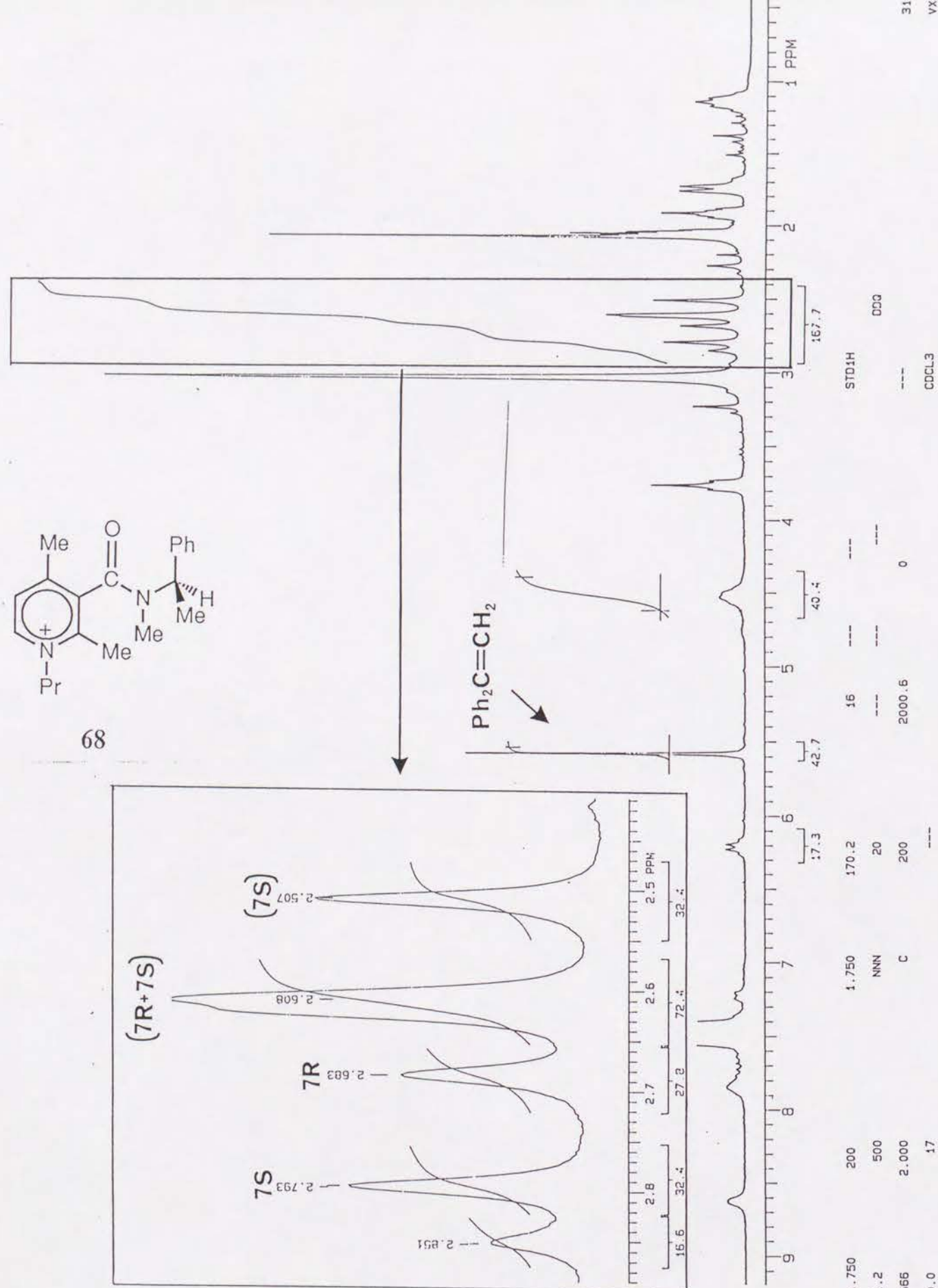


図4-21 (4R)-Me₃PNPHの酸化反応で生成したMe₃PNP⁺(68)の¹H NMRスペクトルからのR/S比の決定

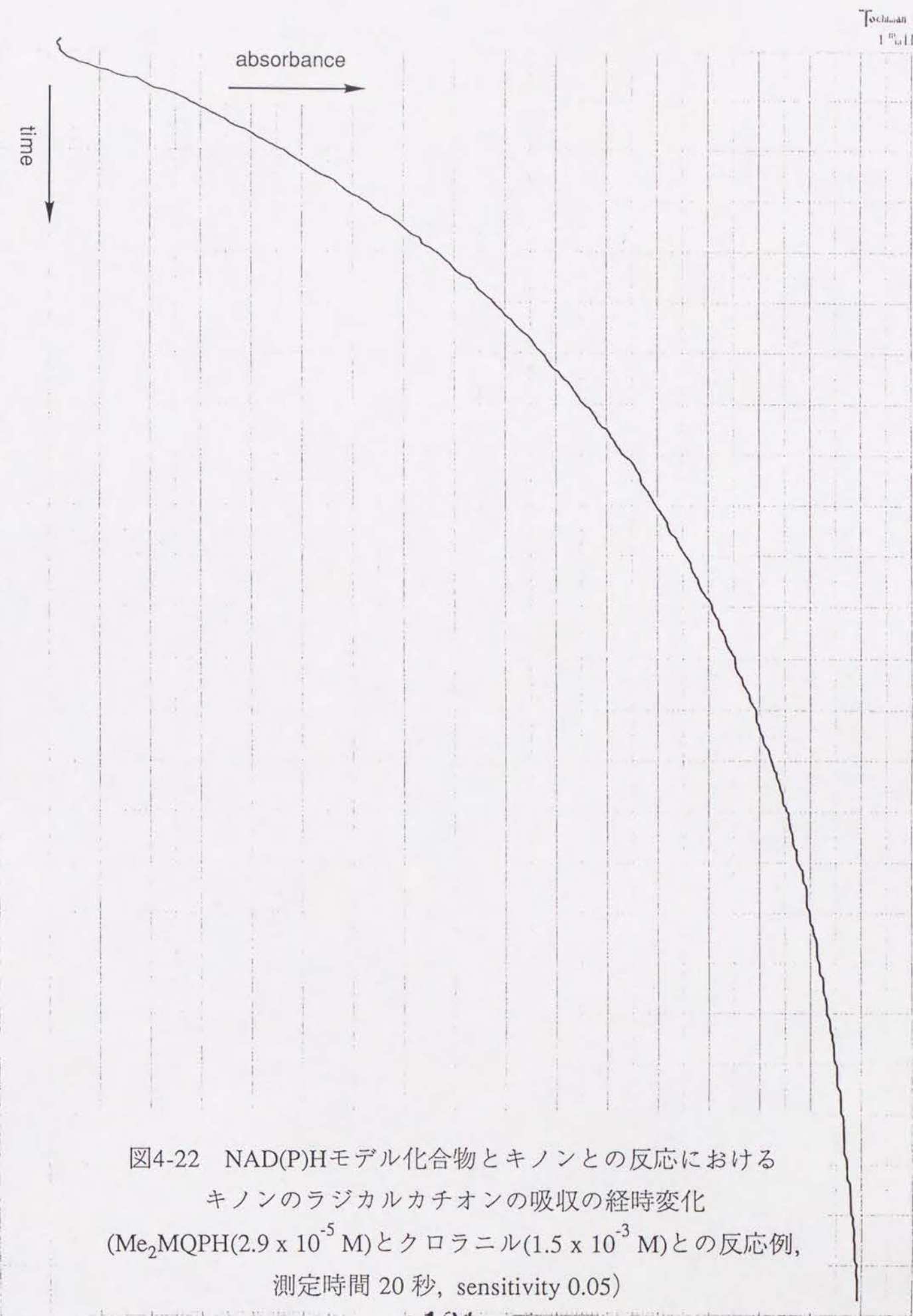


図4-22 NAD(P)Hモデル化合物とキノンとの反応におけるキノンのラジカルカチオンの吸収の経時変化 (Me₂MQPH(2.9×10^{-5} M)とクロラニル(1.5×10^{-3} M)との反応例, 測定時間 20 秒, sensitivity 0.05)

活性化パラメータは反応速度の温度依存性からパーソナルコンピューターを用いて計算した。各温度での速度定数を表4-12, 13に示す。プログラムリストをAPPENDIX II に示す。

Me₃MQPHにおける回転異性体間の交換速度の計算

Me₃MQPHの¹H NMRスペクトルのシミュレーションは、オリジナルプログラム(APPENDIX III)を用い、京都大学化学研究所スーパーコンピュータラボラトリーのCray Y-MP2E/264システムを用いて最適化を行った。最適化は、各温度におけるピークの数、それぞれのピークの高さの比、半値幅、さらに位置についてSimplex法によって行い、活性化パラメータを導出した。なお、回転速度は、式4-3に示す絶対反応速度論の関係式に従うとして扱った。

$$k = \kappa(RT/Nh)\exp(\Delta S^\ddagger/R)\exp(-\Delta H^\ddagger/RT) \quad (\kappa = 1) \quad \text{式4-3}$$

表4-12 NAD(P)Hモデル化合物とクロラニル(51)との反応における二次反応速度

温度	Me ₂ MQPD	Me ₂ MQPH	BNAD ₂	BNAD	BNAH	Me ₂ PNPD	Me ₂ PNPH
5 °C	13.0	70.2	120	442	790	15600	39600
15 °C	17.4	91.7	184	530	1030	17600	44900
25 °C	27.8	129.9	233	716	1210	19600	45000
35 °C	40.6	181.5	331	904	1610	23100	50200
45 °C	55.2	254.3				22500	50800
50 °C			429	1110	2010		

表4-13 NAD(P)Hモデル化合物と2,6-ジクロロキノン(54)との反応における二次反応速度

温度	Me ₂ MQPD	Me ₂ MQPH	BNAD ₂	BNAD	BNAH	Me ₂ PNPD	Me ₂ PNPH
-1.5 °C			4.38	19.6	33.5		
5 °C	2.19	10.0				1290	5250
10 °C			6.63	27.9	50.2		
15 °C	3.72	13.1				1530	5880
25 °C	6.89	25.9	13.9	49.5	84.4	1990	6030
35 °C	10.64	30.7				2250	6700
40 °C			24.9	83.2	139		
45 °C	14.99	56.7				2240	7420
50 °C			35.4	116	185		

謝辞

本研究を遂行するに当たり、終始熱誠なる御指導と御鞭撻を賜わりました京都大学化学研究所大野惇吉教授に衷心より御礼申し上げます。

また、多くの事について御教示下さいました京都大学化学研究所岡村睦雄助手、京都大学岡信三郎名誉教授、京都大学化学研究所中村薫助教授、京都大学化学研究所杉山卓助手、京都大学化学研究所河合靖助手、並びに近畿大学農学部岡本忠教授にも厚く御礼申し上げます。また元素分析およびNMRの測定をしていただきました平野敏子学士、大嶺恭子学士にも厚く御礼申し上げます。

さらにX線結晶構造解析に関して御世話頂きました大阪大学産業科学研究所澤田正實助教授および田中高紀助手に深く感謝致します。また折りにふれ種々御討議頂きました京都大学化学研究所生体反応設計部門の皆様に深く感謝致します。

最後に、平成4年4月より特別研究員として採用して頂き、研究費等の面で多大なる御力添えを頂きました日本学術振興会の関係各位の方々に心より厚く御礼申し上げます。

References

1. You, K. *CRC Critical Reviews in Biochemistry*, **17**, 313 (1985).
2. D. E. Drum, B. L. Valle, *Biochemistry*, **9**, 4078 (1970).
3. C.-I. Brändén, H. Eklund, B. Nordström, T. Boiwe, G. Söderlund, E. Zeppezauer, I. Ohlsson, Å. Åkeson, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **70**, 2439 (1973).
4. H. Eklund, B. Nordström, E. Zeppezauer, G. Söderlund, I. Ohlsson, T. Boiwe, C.-I. Brändén, *FEBS Lett.*, **44**, 200 (1974).
5. K. Chandrasekhar, A. McPherson, Jr., M. J. Adams, M. J. Rossmann, *J. Mol. Biol.*, **76**, 503 (1973).
6. L. E. Webb, E. J. Hill, L. J. Banaszak, *Biochemistry*, **12**, 5101 (1973).
7. M. A. Abdallah, J.-F. Biemann, B. Nordström, C. I. Brändén, *Eur. J. Biochem.*, **50**, 475 (1975).
8. M. A. Abdallah, M. J. Adams, I. G. Archbald, J.-F. Biemann, J. R. Helliwell, S. E. Jenkins, *Eur. J. Biochem.*, **98**, 121 (1979).
9. D. J. Filman, J. T. Bolin, D. A. Matthews, J. Kraut, *J. Biol. Chem.*, **257**, 13663 (1982).
10. U. M. Grau, in "The pyridine Nucleotide Coenzymes", J. Everse, B. Anderson, K. You, Eds., Academic Press, New York, pp.135 (1982).
11. H. Eklund, J.-P. Samama, T. A. Jones, *Biochemistry*, **23**, 5982 (1984).
12. D. Moras, K. W. Olsen, M. N. Sabeen, M. Buehner, G. C. Ford, M. G. Rossmann, *J. Biol. Chem.*, **250**, 9137 (1975).
13. U. M. Grau, W. E. Tromer, M. G. Rossmann, *J. Mol. Biol.*, **150**, 289 (1981).
14. F. H. Westheimer, H. F. Fisher, E. E. Conn, B. Venneslund, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2403 (1951).
15. F. A. Loewus, P. Ofner, H. F. Fisher, F. H. Westheimer, B. Venneslund, *J. Biol. Chem.*, **202**, 699 (1952).
16. F. A. Loewus, F. H. Westheimer, B. Venneslund, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5018 (1953).
17. J. P. Klinman, *J. Biol. Chem.*, **247**, 7977 (1972).

18. J. W. Jacobs, J. T. McFarland, I. Wainer, D. Jeanmaier, C. Ham, K. Hamm, M. Wnuk, nad M. Lam, *Biochemistry*, **13**, 60 (1974).
19. J. P. Klinman, *Biochemistry*, **15**, 2018 (1976).
20. B. Commoner, J. J. Heise, B. B. Lippincott, R. E. Norberg, J. V. Passonneau, J. Townsend, *Science*, **126**, 57 (1957).
21. J. Moiroux, P. J. Elving, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6533 (1980).
22. B. W. Carlson, L. L. Miller, P. Neta, J. Grodkowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7233 (1984).
23. B. Vennesland, *J. Cell. Comp. Physiol.*, **47**, (Supp. 1), 201 (1956).
24. K. You, L. J. Arnold, W. S. Allison, N. O. Kaplan, *Trends Biochem. Sci.*, (pers. Ed.) **3**, 265 (1978).
25. S. Arnott, D. W. L. Hukins, *Nature*, **224**, 886 (1969).
26. IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature, *Eur. J. Biochem.*, **131**, 9 (1983).
27. K. P. Nambiar, D. M. Stauffer, P. A. Kololdziej, S. A. Benner, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5886 (1983).
28. P. Deslongchamps, "Stereochemical Effects in Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford, pp. 340 (1983).
29. W. J. Albery, J. R. Knowles, *Biochemistry*, **15**, 5631 (1976).
30. W. J. Albery, J. R. Knowles, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **16**, 285 (1977).
31. N. J. Oppenheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3032 (1984).
32. S. A. Benner, K. P. Nambiar, G. K. Chambers, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5513 (1985).
33. R. K. Allemann, R. Hing, S. A. Benner, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5555 (1988).
34. R. Bentley, in "Molecular Asymmetry in Biology", B. Horecker, J. Marmur, N. O. Kaplan, H. Scheraga, Eds., Academic Press, New York, **2**, 1 (1970).
35. H. Schneider-Berndlöhr, H.-W. Adolph, M. Zeppezauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5573 (1986).
36. A. Glasfeld, S. A. Benner, *Eur. J. Biochem.*, **180**, 373 (1989).

37. J. Kvassman, A. Larsson, G. Pettersson, *Eur. J. Biochem.*, **114**, 555 (1981).
38. N. J. Oppenheimer, L. J. Arnold, Jr., N. O. Kaplan, *Biochemistry*, **17**, 2613 (1978).
39. W. Saenger, B. S. Reddy, K. Mühlegger, G. Weimann, *Nature*, **267**, 225 (1977).
40. S. Zehani, J. Lin, G. Gelbard, *Tetrahedron*, **45**, 733 (1989).
41. K. K. Park, J. H. Suh, J. W. Park, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **9**, 329 (1988).
42. D. D. Tanner, A. Kharrat, *J. Org. Chem.*, **53**, 1646 (1988).
43. O. Ishitani, S. Yanagida, S. Takamuku, C. Pac, *J. Org. Chem.*, **52**, 2790 (1987).
44. A. Ohno, T. Goto, H. Kobayashi, S. Oka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 698 (1985).
45. A. Ohno, S. Ushida, S. Oka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 564 (1983).
46. A. Ohno, J. Nakai, K. Nakamura, T. Goto, S. Oka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3486 (1981).
47. A. Ohno, H. Yamamoto, S. Oka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3489 (1981).
48. A. Ohno, H. Yamamoto, S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2041 (1981).
49. M. Fushimi, N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.*, **58**, 357 (1980).
50. A. Ohno, S. Ushida, S. Oka, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2969 (1980).
51. D. M. Chipman, R. Yaniv, P. Van Eikeren, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3244 (1980).
52. P. Van Eikeren, D. L. Grier, J. Eliason, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7406 (1979).
53. S. Shinkai, H. Hamada, Y. Kusano, O. Manabe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 699 (1979).
54. A. Ohno, H. Yamamoto, T. Okamoto, S. Oka, Y. Ohnishi, *Chem. Lett.*, 65 (1978).
55. U. K. Pandit, R. A. Gase, F. R. Mas Cabré, V. Den Breejen-Metz, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **96**, 215 (1977).

56. P. Van Eikeren, D. L. Grier, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 4655 (1976).
57. Y. Ohnishi, T. Numakunai, A. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, 3813 (1975).
58. J. L. Pierre, G. Gagnaire, P. Chautemps, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 217 (1992).
59. S. Singh, S. Gill, U. Kaur, *Indian J. Chem., Sect. B*, **26B**, 197 (1987).
60. D. J. Raber, W. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4146 (1985).
61. G. Saito, A. K. Colter, *Tetrahedron Lett.*, 3325 (1977).
62. D. D. Tanner, A. Kharrat, H. Oumar-Mahamat, *Can. J. Chem.*, **68**, 1662 (1991).
63. L. L. Miller, J. R. Valentine, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3982 (1988).
64. S. Fukuzumi, S. Koumitsu, K. Hironaka, T. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 305 (1987).
65. A. K. Colter, G. Saito, F. J. Sharom, *Can. J. Chem.*, **55**, 2741 (1977).
66. S. Fukuzumi, N. Nishizawa, T. Tanaka, *J. Org. Chem.*, **49**, 3571 (1984).
67. S. Fukuzumi, N. Nishizawa, T. Tanaka, *Chem. Lett.*, 1755 (1983).
68. S. Fukuzumi, T. Tanaka, *Chem. Lett.*, 1513 (1982).
69. V. Levacher, N. Boussad, G. Dupas, J. Bourguignon, G. Queguiner, *Tetrahedron*, **48**, 831 (1992).
70. G. Gelbard, J. Lin, N. Roques, *J. Org. Chem.*, **57**, 1789 (1992).
71. Y. Combret, J. J. Torche, N. Ple, J. Duflos, G. Dupas, J. Bourguignon, G. Queguiner, *Tetrahedron*, **47**, 9369 (1991).
72. J. A. J. M. Vekemans, J. P. G. Versleijen, H. M. Buck, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 949 (1991).
73. Y. Combret, J. J. Torche, P. Binay, G. Dupas, J. Bourguignon, G. Queguiner, *Chem. Lett.*, 125 (1991).
74. R. Benoit, J. Duflos, G. Dupas, J. Bourguignon, G. Queguiner, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1595 (1989).
75. P. M. T. de Kok, L. A. M. Bastiaansen, P. M. Van Lier, J. A. J. M. Vekemans, H. M. Buck, *J. Org. Chem.*, **54**, 1313 (1989).
76. T. Imanishi, Y. Hamano, H. Yoshikawa, C. Iwata, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 473 (1988).
77. P. Binay, G. Dupas, J. Bourguignon, G. Queguiner, *Tetrahedron Lett.*,

- 29**, 931 (1988).
78. P. Binay, G. Dupas, J. Bourguignon, G. Queguiner, *Can. J. Chem.*, **65**, 648 (1987).
79. N. Baba, F. Hoshide, J. Oda, Y. Inouye, *Isr. J. Chem.*, **25**, 236 (1985).
80. M. Amano, N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *Bioorg. Chem.*, **12**, 299 (1984).
81. M. Amano, M. Watanabe, N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 3672 (1983).
82. M. Amano, N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *Agric. Biol. Chem.*, **48**, 1 (1984).
83. N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.*, **61**, 113 (1983).
84. N. Baba, M. Amano, J. Oda, Y. Inouye, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1481 (1984).
85. F. Hoshide, N. Banba, J. Oda, Y. Inouye, *Agric. Biol. Chem.*, **47**, 2141 (1983).
86. M. Seki, N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *J. Org. Chem.*, **48**, 1370 (1983).
87. F. Hoshide, S. Ohi, N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *Agric. Biol. Chem.*, **46**, 2173 (1982).
88. M. Amano, N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *Agric. Biol. Chem.*, **46**, 1689 (1982).
89. N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *Angew. Chem.*, **94**, (1982).
90. T. Makino, T. Nunozaawa, N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 7 (1980).
91. S. Shinkai, H. Hamada, Y. Kusano, O. Manabe, *Tetrahedron Lett.*, 3511 (1979).
92. T. Makino, T. Nunozaawa, N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *Tetrahedron Lett.*, 1683 (1979).
93. T. Endo, H. Kawasaki, M. Okawara, *Tetrahedron Lett.*, 23 (1979).
94. A. Ohno, M. Ikeguchi, T. Kimura, S. Oka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 328 (1978).
95. A. Kitani, K. Sasaki, *Nippon Kagaku Kaishi*, 817 (1978).
96. A. Ohno, T. Kimura, S. Oka, Y. Ohnishi, *Tetrahedron Lett.*, 757 (1978).

97. A. Ohno, S. Yasui, H. Yamamoto, S. Oka, Y. Ohnishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 294 (1978).
98. A. Kitani, N. Hashimoto, K. Sasaki, *Nippon Kagaku Kaishi*, 1103 (1977).
99. A. Ohno, H. Yamamoto, T. Okamoto, S. Oka, Y. Ohnishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 2385 (1977).
100. D. Mauzerall, F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2261 (1955).
101. K. K. Park, J. H. Lee, J. W. Park, *Bioorg. Chem.*, **19**, 433 (1991).
102. M. F. Powell, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1014 (1983).
103. A. Ohno, T. Shio, H. Yamamoto, S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2045 (1981).
104. J. Haiju, D. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3 (1975).
105. J. Haiju, D. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6060 (1976).
106. D. J. Creighton, J. Hajdu, G. Mooser, D. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6855 (1973).
107. A. van Laar, H. J. van Ramesdonk, J. W. Verhoeven, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **102**, 157 (1983).
108. J. W. Buntihg, V. S. F. Chew, G. Chu, N. P. Fitzgerald, A. Gunasekara, H. T. P. Oh, *Bioorg. Chem.*, **12**, 141 (1984).
109. U. K. Pandit, F. R. Mas Cabré, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 552 (1971).
110. S. Shinkai, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8258 (1972).
111. S. Shinkai, T. C. Bruice, *Biochemistry*, **12**, 1750 (1973).
112. D. J. Creighton, D. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 6314 (1971).
113. D. J. Creighton, J. Hajdu, D. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 4619 (1976).
114. R. A. Gase, G. Boxhoorn, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.*, 2889 (1976).
115. A. Ohno, S. Yasui, S. Oka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 3244 (1980).
116. K. Nakamura, M. Fujii, S. Oka, A. Ohno, *Chem. Lett.*, 925 (1984).
117. K. Nakamura, M. Fujii, A. Ohno, S. Oka, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3983 (1984).
118. K. Nakamura, M. Fujii, S. Oka, A. Ohno, *Chem. Lett.*, 523 (1985).
119. S. Yasui, M. Fujii, K. Nakamura, A. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**,

- 963 (1987).
120. M. Fujii, K. Nakamura, S. Yasui, S. Oka, A. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 2423 (1987).
121. S. Yasui, M. Fujii, A. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 4019 (1987).
122. M. Fujii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 4029 (1988).
123. U. K. Pandit, J. B. Steevens, F. R. Mas Cabre, *Bioorg. Chem.*, **2**, 293 (1973).
124. P. D. Show, *Biochemistry*, **6**, 2253 (1967).
125. K. Wallenfels, W. Ertel, A. Hockendorf, J. Rieser, K. H. Uberschar, *Naturwissenschaften*, **62**, 459 (1975).
126. M. Fujii, T. Aida, M. Yoshihara, A. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 3845 (1989).
127. A. I. Meyers, J. D. Brown, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5617 (1988).
128. J. C. G. Van Niel, U. K. Pandit, *Tetrahedron*, **41**, 6005 (1985).
129. S. Singh, S. Nagrath, M. Chanana, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 282 (1986).
130. S. Singh, V. K. Sharma, S. Gill, R. I. K. Sahota, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 437 (1985).
131. J. C. G. Van Niel, U. K. Pandit, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 149 (1983).
132. J. B. Steevens, U. K. Pandit, *Tetrahedron*, **39**, 1395 (1983).
133. S. Shinkai, H. Hamada, A. Dohyama, O. Manabe, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1661 (1980).
134. M. J. De Nie-Sarink, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.*, 2449 (1979).
135. S. Singh, A. K. Trehan, V. K. Sharma, *Tetrahedron Lett.*, 5029 (1978).
136. M. J. De Nie-Sarink, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.*, 1335 (1978).
137. U. K. Pandit, H. Van Dam, J. B. Steevens, *Tetrahedron Lett.*, 913 (1977).
138. U. K. Pandit, R. A. Gase, F. R. Mas Cabre, M. J. De Nie-Sarink, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 211 (1975).
139. R. H. Abeles, R. F. Hutton, F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 712 (1957).
140. A. Ohno, N. Kito, *Chem. Lett.*, 369 (1972).

141. S. Tamagaki, T. Mimura, W. Tagaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 3411 (1991).
142. E. S. Huyser, J. A. K. Harmony, F. L. McMillian, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3176 (1972).
143. A. Ohno, H. Yamamoto, S. Oka, *Tetrahedron Lett.*, 4061 (1979).
144. T. L. Kurtz, R. Hutton, F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 584 (1961).
145. R. J. Kill, D. A. Widdoeson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 755 (1976).
146. T. J. van Bergen, D. M. Hedstrand, Wim H. Kruizinga, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.*, **44**, 4953 (1979).
147. S. Fukuzumi, K. Hironaka, T. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4722 (1983).
148. S. Fukuzumi, S. Mochizuki, T. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1497 (1989).
149. S. Fukuzumi, S. Mochizuki, T. Tanaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1583 (1989).
150. D. D. Tanner, H. K. Singh, A. Kharrat, A. R. Stein, *J. Org. Chem.*, **53**, 2142 (1987).
151. S. Yasui, K. Nakamura, A. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 1847 (1985).
152. S. Yasui, K. Nakamura, M. Fujii, A. Ohno, *J. Org. Chem.*, **50**, 3283 (1985).
153. N. Ono, R. Tamura, A. Kaji, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2851 (1980).
154. N. Ono, R. Tamura, A. Kaji, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4017 (1983).
155. N. Ono, R. Tamura, R. Tanikaga, A. Kaji, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 71 (1981).
156. K. Nakamura, M. Fujii, H. Mekata, S. Oka, A. Ohno, *Chem. Lett.*, 87 (1986).
157. M. Fujii, K. Nakamura, H. Mekata, S. Oka, A. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 495 (1988).
158. U. K. Pandit, F. R. Mas Carbré, R. A. Gase, M. J. de Nie-Sarink, *J.*

- Chem. Soc., Chem. Commun.*, 627 (1974).
159. Y. Ohnishi, M. Kagami, A. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4766 (1975).
160. A. Ohno, T. Kimura, H. Yamamoto, S. G. Kim, S. Oka, Y. Ohnishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 1535 (1977).
161. N. Baba, J. Oda, Y. Inouye, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 815 (1980).
162. A. Ohno, M. Ikeguchi, T. Kimura, S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7036 (1979).
163. P. T. M. de Kok, L. A. M. Bastiaansen, P. M. van Lier, J. A. J. M. Vekemans, H. M. Buck, *J. Org. Chem.*, **54**, 10 (1991).
164. T. J. van Bergen, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.*, **99**, 3882 (1977).
165. D. Hedstrand, W. H. Kruizinga, R. M. Kellogg, *Tetrahedron Lett.*, 1255 (1978).
166. O. Piepers, R. M. Kellogg, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1154 (1980).
167. J. C. Speelman, A. G. Talma, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.*, **54**, 1055 (1989).
168. J. G. De Vries, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2759 (1979).
169. P. Jouin, C. B. Trootswijk, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2091 (1981).
170. A. G. Talma, P. Jouin, J. G. De Vries, C. B. Trootswijk, G. H. W. Buning, J. K. Waninge, J. Visscher, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3981 (1985).
171. S. G. Davies, R. T. Skerlj, M. Whittaker, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3213 (1990).
172. S. G. Davies, R. T. Skerlj, M. Whittaker, *Tetrahedron Asymm.*, **1**, 725 (1990).
173. V. A. Burgess, S. G. Davies, R. T. Skerlj, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1759 (1990).
174. A. I. Meyers, T. Oppenlaender, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1989 (1986).
175. A. I. Meyers, J. D. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3155 (1987).
176. V. A. Burges, S. G. Davies, R. T. Skerlj, *Tetrahedron Asymm.*, **2**, 299 (1991).
177. A. Ohno, S. Ushida, S. Oka, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2969 (1980).

178. A. Ohno, S. Ushida, S. Oka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 564 (1983).
179. N. Baba, Y. Matsumura, T. Sugimoto, *Tetrahedron Lett.*, 4281 (1978).
180. N. Baba, K. Nishiyama, J. Oda, Y. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 101 (1976).
181. A. Ohno, S. Yasui, K. Nakamura, S. Oka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 290 (1978).
182. S. Fukuzumi, Y. Kondo, T. Tanaka, *Chem. Lett.*, 485 (1983).
183. A. Ohno, S. Yasui, S. Oka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 2651 (1980).
184. S. Fukuzumi, N. Nishizawa, T. Tanaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 371 (1985).
185. S. Shinkai, Y. Kusano, T. Ide, T. Sone, O. Manabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 3544 (1978).
186. S. Shinkai, H. Hamada, T. Ide, O. Manabe, *Chem. Lett.*, 685 (1978).
187. A. Ohno, Y. Ishihara, S. Ushida, S. Oka, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3185 (1982).
188. S. Fukuzumi, M. Ishikawa, T. Tanaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1811 (1989).
189. A. Brown, H. F. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 5682 (1976).
190. L. C. Kurz, C. Frieden, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 677 (1975).
191. A. Colter, G. Saito, F. J. Sharom, A. P. Hong, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7833 (1976).
192. T. Okamoto, A. Ohno, S. Oka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 784 (1977).
193. T. Okamoto, A. Ohno, S. Oka, *Inorg. Chem.*, **19**, 3176 (1980).
194. T. Okamoto, A. Ohno, S. Oka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 330 (1980).
195. P. Hapiot, J. Moiroux, J.-M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1337 (1990).
196. A. Anne, J. Moiroux, *J. Org. Chem.*, **55**, 4608 (1990).
197. A. Anne, P. Hapiot, J. Moiroux, P. Neta, J.-M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 4694 (1992).
198. J. C. Powers, Ph. D. Thesis, Harvard Univ., 1958.
199. E. S. Huyser, A. A. Kahl, *J. Org. Chem.*, **35**, 3742 (1970).

200. A. Ohno, N. Kito, *Chem. Lett.*, 369 (1972).
201. Y. Ohnishi, A. Ohno, *Chem. Lett.*, 697 (1976).
202. S. Fukuzumi, T. Tanaka, *Chem. Lett.*, 1275 (1990).
203. C. C. Lai, A. K. Colter, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1115 (1980).
204. J. J. Steffens, D. M. Chipman, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 6694 (1971).
205. D. J. Creighton, J. Hajdu, G. Mooser, D. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6835 (1973).
206. S. Shinkai, T. Tsuno, O. Manabe, *Chem. Lett.*, 1203 (1981).
207. M. F. Powell, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5834 (1982).
208. M. F. Powell, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7139 (1983).
209. L. C. Kurz, C. Frieden, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4198 (1980).
210. W. P. Husky, R. L. Schowen, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5704 (1983).
211. R. Stewart, D. J. Norris, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 246 (1978).
212. J. W. Bunting, S. Sindhuatmadja, *J. Org. Chem.*, **46**, 4211 (1981).
213. J. W. Bunting, V. S. F. Chew, G. Chu, *J. Org. Chem.*, **47**, 2303 (1982).
214. M. M. Kreevoy, I.-S. H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 2550 (1984).
215. D. C. Nonhebel, S. T. Orszulik, C. J. Suckling, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1146 (1982).
216. S. Yasui, A. Ohno, *Bioorg. Chem.*, **14**, 70 (1986).
217. S. Shinkai, T. Ide, O. Manabe, T. Kunitake, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 848 (1977).
218. M. C. A. Donkersloot, H. M. Buck, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6549 (1981).
219. M. C. A. Donkersloot, H. M. Buck, *J. Am. Chem. Soc.*, 6554 (1981).
220. P. M. van Lier, M. C. A. Donkersloot, A. S. Koster, H. J. G. van Hooff, H. M. Buck, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **101**, 119 (1982).
221. A. Ohno, M. Kashiwagi, Y. Ishihara, S. Ushida, S. Oka, *Tetrahedron*, **42**, 961 (1986).
222. A. Ohno, M. Ohara, S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6438 (1986).
223. F. Rob, H. J. van Ramesdonk, W. van Gerresheim, P. Bosma, J. J. Scheele, J. W. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3826 (1984).
224. H. R. Levy, B. Vennesland, *J. Biol. Chem.*, **228**, 85 (1957).

225. A. Ohno, M. Ogawa, S. Oka, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1951 (1988).
226. P. M. T. de Kok, H. M. Buck, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1009 (1985).
227. M. Goto, Y. Mikata, A. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 2682 (1990).
228. M. M. Kreevoy, D. Ostovic, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem.*, **90**, 3766 (1986).
229. M. M. Kreevoy, D. Ostovic, I.-S. H. Lee, D. A. Binder, G. W. King, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 524 (1988).
230. S. Levy, G. Schultz, *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **210**, 133, (1881).
231. H. Biltz, W. Giesse, *Chem. Ber.*, **37**, 4010, (1904).
232. J. Cason, C. F. Allen, S. Goodwin, *J. Org. Chem.*, **13**, 403 (1948).
233. A. G. Brook, *J. Chem. Soc.*, 5040 (1952).
234. D. D. Perin, W. L. F. Armarego, in "Purification of Laboratory Chemicals," Pergamon Press Inc., New York (1988).
235. B. W. Carlson, L. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 479 (1985).
236. A. Ohno, M. Ogawa, S. Oka, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3079 (1988).
237. S. Fukuzumi, Y. Kondo, T. Tanaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 673 (1984).
238. A. Ohno, M. Ogawa, Y. Mikata, M. Goto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 813 (1990).
239. M. Goto, T. Kashiwagi, Y. Mikata, T. Maruyama, A. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1475 (1991).
240. M. Okamura, T. Kashiwagi, Y. Mikata, N. Yamazaki, *Chem. Lett.*, 1247 (1992).
241. S. Fukuzumi, N. Nishizawa, T. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 3482 (1982).
242. W. A. Hyes, L. K. Yanowski, M. Schiller, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 3053 (1938).
243. P. Ellis, R. G. Wilkins, T. G. Williams, *J. Chem. Soc.*, 4456 (1957).
244. A. Ohno, Y. Mikata, M. Goto, T. Kashiwagi, T. Tanaka, M. Sawada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 81 (1991).
245. H. J. G. van Hooff, P. M. van Lier, L. A. M. Bastiaansen, H. M. Buck,

- Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **101**, 191 (1982).
246. A. Ohno, J. Nakai, K. Nakamura, T. Goto, S. Oka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3482 (1981).
247. A. Ohno, M. Goto, Y. Mikata, T. Kashiwagi, T. Maruyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 87 (1991).
248. H. Kwart, *Acc. Chem. Res.*, **9**, 433 (1976).
249. M. Okamura, Y. Mikata, N. Yamazaki, A. Tsutsumi, A. Ohno, submitted for publication in *Bull. Chem. Soc. Jpn.*
250. A. Ohno, H. Kobayashi, T. Goto, S. Oka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 1279 (1984).
251. M. Okamura, Y. Mikata, N. Yamazaki, A. Tsutsumi, A. Ohno, submitted for publication in *Bull. Chem. Soc. Jpn.*
252. J. Sandstrom, "Dynamic NMR Spectroscopy", Academic Press: New York, N. Y. (1982), p. 97.
253. C. S. Johnson, Jr., "Advances in Magnetic Resonance", Vol. 1, Academic Press: New York, N. Y. (1965), p. 33.
254. A. Ohno, *Proc. 14th Int. Cong. Biochem.*, Prague, **2**, 1635 (1989).
255. Ö. Almarsson, R. Karaman, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 8702 (1992).

APPENDIX I. Computer Program for Calculation of the Pseudo-first-order Rate Constants

```

1 'save "LSQR"
10 REM PROGRAM FOR LEAST SQUARES ***LSQR***
20 WIDTH 80,25:CONSOLE 0,25,1,1:COLOR 4,0,0,6:DEFINT
I-M,P,Q:MAX=49:Q=1:M=0:ON ERROR GOTO 930
30 DIM X(MAX),Y(MAX),H%(MAX),XX(MAX),YY(MAX),ZZ(MAX):IF PP=1 THEN
110
40 KEY 1,"RATE CONST."+CHR$(13):KEY 2,"ACT. PARAM."+CHR$(13):KEY
3,"Hammett"+CHR$(13):KEY 4,"EQ. CONST"+CHR$(13):KEY 5,""
50 KEY 6,"AUTO"+CHR$(13):KEY 7,"MANUAL"+CHR$(13):KEY 8,"":KEY
9,"":KEY 10,""
60 PRINT CHR$(12):GOSUB 2400:LOCATE 10,0:LINE INPUT "JOB : ";RA$
70 IF RA$="EQ. CONST." THEN L=4
80 IF RA$="RATE CONST." THEN L=1 ELSE IF RA$="ACT. PARAM." THEN
L=2 ELSE IF RA$="Hammett" THEN L=3
90 LOCATE 10,1:INPUT"DATA: ";N:IF N>=50 THEN 990 ELSE NN=N:LOCATE
30,0:INPUT"MODE: ";AM$
100 IF AM$="AUTO" THEN 110 ELSE IF AM$="MANUAL" THEN 120 ELSE 90
110 PP=0:IF L=3 THEN 170 ELSE LOCATE 30,1:INPUT"r :";R
120 KEY 1,"sec"+CHR$(13):KEY 2,"min"+CHR$(13):KEY
3,"hour"+CHR$(13):KEY 4,"":KEY 5,"":KEY 6,"":KEY 7,"":IF L=4 THEN
140
130 LOCATE 10,2:INPUT"UNIT: ";SMH$:IF AM$="AUTO" THEN ON L GOTO
150,140,170,140 ELSE IF L=2 OR L=4 THEN 140 ELSE 150
140 LOCATE 50,2:INPUT"TEMP: ";DOG:ON L GOTO 150,170,170,170
150 LOCATE 30,2:INPUT"FINAL: ";FKN:FJN=FKN:IF AM$="MANUAL" THEN
170
160 LOCATE 50,0:INPUT"INTERVAL: ";TER
170 CONSOLE 4,20,1,1:IF L=1 THEN RB$="TIME" ELSE IF L=2 OR L=4
THEN RB$="TEMP" ELSE IF L=3 THEN RB$="SIGMA"
180 PRINT CHR$(12):COLOR 7:LOCATE 0,3:PRINT STRING$(80,"-"):COLOR
4:PRINT STRING$(35,31);STRING$(19,30):IF Q=2 THEN GOTO 280

```

```

190 FOR I = 0 TO N-1
200 LOCATE POS(1)+10,CSRLIN:PRINT RB$;"(";I+1;") = "
210 LOCATE POS(1)+22,CSRLIN-1:INPUT X(I)
220 ON L GOTO 230,240,240,250
230 LOCATE POS(1)+46,CSRLIN-1:PRINT "Y(";I+1;") = ":GOTO 260
240 LOCATE POS(1)+46,CSRLIN-1:PRINT "k(";I+1;") = ":GOTO 260
250 LOCATE POS(1)+46,CSRLIN-1:PRINT "K(";I+1;") = "
260 LOCATE POS(1)+55,CSRLIN-1:INPUT Y(I)
270 NEXT:IF Q=1 THEN 310
280 GOSUB 380:PRINT:PRINT TAB(21);"DO YOU WANT TO CHANGE THE DATA?
(y/n)"
290 GOSUB 1200:WW$="":LOCATE POS(1)+34,CSRLIN:INPUT WW$
300 IF WW$="YES" THEN 310 ELSE IF WW$="NO" THEN 330 ELSE 300
310 GOSUB 2500:IF WW$="NO" THEN 310
320 GOSUB 1100
330 GOSUB 400:PRINT CHR$(12);STRING$(20,31):CONSOLE
0,25,1,1:LOCATE 0,6:PRINT TAB(32);"MORE JOB? (y/n)"
340 WW$="":LOCATE POS(1)+49,CSRLIN-1:INPUT WW$:IF WW$="YES" THEN
350 ELSE IF WW$="NO" THEN 360 ELSE 340
350 ERASE X,Y,H%,XX,YY,ZZ:M=0:Q=2:PP=1:GOTO 2251
360 WIDTH 40,20:LOCATE 6,8:PRINT "END OF JOB. THANK YOU.":IF Q=2
THEN KILL"lsqr"
370 KEY 1,"load "+CHR$(34):KEY 2,"auto ":KEY 3,"go to ":KEY
4,"list ":KEY 5,"run"+CHR$(13):KEY 6,"save "+CHR$(34):KEY 7,"key
":KEY 8,"print ":KEY 9,"edit .":KEY 10,"cont "+CHR$(13):END
380 KEY 1,"YES"+CHR$(13):KEY 2,"NO"+CHR$(13):KEY 3,"":KEY 4,"":KEY
5,"":RETURN
400 REM CALCULATION OF COEFFICIENTS
410 SX=0:SY=0:SZ=0:S2=0:S3=0:SD=0:DOG=DOG+273.15
420 FOR I = 0 TO N-1
430 YY(I)=LOG(ABS(Y(I)-FKN)):IF L=1 OR L=3 THEN XX(I)=X(I):GOTO
450
440 XX(I)=1/(X(I)+273.15):IF SMH$="min" THEN YY(I)=YY(I)-LOG(60)
ELSE IF SMH$="hour" THEN YY(I)=YY(I)-LOG(3600)
450 IF M=10 OR M=2 THEN 470

```



```

460 H%(I)=-1
470 IF H%(I)<>-1 THEN 490
480
SX=SX+XX(I):SY=SY+YY(I):SZ=SZ+XX(I)*YY(I):S2=S2+XX(I)*XX(I):S3=S3+
YY(I)*YY(I)
490 NEXT
500 IF SX=0 THEN WIDTH 40,20:LOCATE 9,5:PRINT "DATA ARE NOT
SAVED.":GOTO 360
510 DEN=NN*S2-SX*SX:NOM=NN*SZ-SX*SY
520 SLOPE=NOM/DEN
530 SEPT=(S2*SY-SX*SZ)/DEN:ESEPT=EXP(SEPT)
540 CRC=SQR(SLOPE*NOM/(NN*S3-SY*SY))
550 FOR I = 0 TO N-1
560 IF H%(I)<>-1 THEN 570 ELSE
ZZ(I)=ABS(YY(I)-(SLOPE*XX(I)+SEPT)):SD=SD+ZZ(I)*ZZ(I)
570 NEXT:ON L GOTO 630,580,630,600
580 ET=-.001987*(SLOPE-DOG)
590 ER=1.987*(SEPT-(LOG(DOG)))-49.203:GOTO 620
600 ET=-.001987*SLOPE
610 ER=1.987*SEPT
620 FE=ET-DOG*ER/1000:DOG=DOG-273.15
630 SIGMA=SQR(SD/NN)
640 GOSUB 1300:IF L=1 THEN 650 ELSE 760
650 IF AM$="AUTO" THEN 660 ELSE IF M=3 THEN RETURN ELSE 760
660 IF ABS(R-CRC)<=.0001 OR M=2 OR M=3 THEN 760
670 PRINT:PRINT:PRINT TAB(25);"WAIT FOR A MOMENT, PLEASE."
680 IF KS=1 THEN 700 ELSE IF KS=2 THEN 710
690 KS=1:CPC=CRC:FKN=FKN+TER:GOTO 410
700 KS=2:IF CRC-CPC>0 THEN KL=1 ELSE IF CRC-CPC<0 THEN KL=2 ELSE
IF CRC-CPC=0 THEN KL=3
710 ON KL GOTO 720,740,760
720 IF CRC-COC<0 THEN FKN=FKN-2*TER:M=2
730 COC=CRC:FKN=FKN+TER:GOTO 410
740 IF CRC-COC<0 THEN FKN=FKN+2*TER:M=2
750 COC=CRC:FKN=FKN-TER:GOTO 410

```

```

760 GOSUB 380:COC=0:CPC=0:KS=0:KL=0:GOSUB 1000:GOSUB 1900
770 GOSUB 800:IF M=10 THEN 410 ELSE IF WW$="YES" THEN GOSUB
1000:GOSUB 1900
780 PRINT TAB(25);"MAY I GO TO THE PRINTER? (y/n)"
790 WW$="":LOCATE POS(1)+57,CSRLIN-1:INPUT WW$:IF WW$="YES" THEN
GOSUB 1500:GOTO 770 ELSE IF WW$="NO" THEN RETURN ELSE 780
800 REM ELIMINATION OF POINTS
810 PRINT CHR$(31);TAB(25);"MAY I ELIMINATE A POINT? (y/n)"
820 WW$="":LOCATE POS(1)+57,CSRLIN-1:INPUT WW$:IF WW$="YES" THEN
830 ELSE IF WW$="NO" THEN M=0:RETURN ELSE 820
830 T=0:TAX=ZZ(K0):J=MAX+1
840 FOR I = 1 TO N-1
850 IF H%(I)<>-1 THEN 870
860 IF TAX<ZZ(I) THEN TAX=ZZ(I)
870 NEXT
880 FOR I = 0 TO N-1
890 IF H%(I)<>-1 THEN 910
900 IF TAX=ZZ(I) THEN J=I:H%(I)=J+1:T=T+1
910 NEXT
920 NN=NN-T:FKN=FJN:M=10:RETURN
930 IF ERR=56 AND ERL=1130 THEN RESUME 1130
940 IF ERR=5 AND ERL=520 THEN WIDTH 40,20:LOCATE 10,6:PRINT
"DIVISION BY ZERO":GOTO 360
950 IF ERR=5 AND ERL=540 THEN WIDTH 40,20:LOCATE 11,6:PRINT
"ILLEGAL VALUE":GOTO 360
960 IF ERR=5 AND ERL=630 THEN WIDTH 40,20:LOCATE 11,6:PRINT
"ILLEGAL VALUE":GOTO 360
970 IF ERR=5 AND ERL=430 THEN FKN=FKN+.0001:RESUME 430
980 WIDTH 40,20:LOCATE 4,6:PRINT "I GET AN ERROR
ON";ERL;"AS";ERR:GOTO 360
990 WIDTH 40,20:LOCATE 1,6:PRINT "NUMBER OF DATA SHOULD BE LESS
THAN 50.":GOTO 360
1000 REM MINIMUM AND MAXIMUM OF NN
1010 K0=-1:K1=-1
1020 FOR I = 0 TO N-1

```



```

1030 IF H%(I)<>-1 THEN 1070
1040 IF K0<>-1 THEN 1060
1050 K0=I
1060 K1=I
1070 NEXT:RETURN
1100 REM DATA FROM MEMORY TO DISK
1110 PRINT CHR$(12);CHR$(31);TAB(22);"DO YOU WANT TO SAVE THE
DATA? (y/n)"
1120 GOSUB 380:WW$="":LOCATE POS(1)+34,CSRLIN:INPUT WW$:IF
WW$="YES" THEN 1130 ELSE IF WW$="NO" THEN P=1:RETURN ELSE 1120
1130 OPEN "lsqr" FOR OUTPUT AS #1
1140 FOR I = 0 TO N-1
1150 PRINT #1,X(I),Y(I)
1160 NEXT:CLOSE #1:RETURN
1200 REM DATA FROM DISK TO MEMORY
1210 IF P=1 THEN P=0:M=0:RETURN ELSE 1220
1220 OPEN "lsqr" FOR INPUT AS #1
1230 FOR I = 0 TO N-1
1240 INPUT #1,X(I),Y(I)
1250 NEXT:CLOSE #1:RETURN
1300 REM DISPLAY ON SCREEN
1305 PRINT CHR$(12)
1310 PRINT STRING$(25,31):LOCATE 25,6:PRINT "NUMBER OF POINTS =
";NN
1320 LOCATE 25,4:PRINT "POINT ELIMINATED = ":LOCATE 44,4
1330 FOR I = 0 TO N-1
1340 IF H%(I)=-1 THEN 1360
1350 PRINT "No. ";H%(I),
1360 NEXT
1370 ON L GOTO 1380,1410,1390,1410
1380 LOCATE 25,8:PRINT "RATE CONSTANT = ";-SLOPE;"/";SMH$:GOTO
1400
1390 LOCATE 25,8:PRINT "ROH = ";SLOPE/LOG(10)
1400 LOCATE 25,10:PRINT "INTERCEPT = ";ESEPT:GOTO 1440
1410 LOCATE 25,8:PRINT "ENTHALPY = ";ET;" kcal/mol"

```

```

1420 LOCATE 25,9:PRINT "ENTROPY = ";ER;" cal/deg*mol"
1430 LOCATE 25,10:PRINT "FREE ENERGY = ";FE;" kcal/mol"
1440 LOCATE 25,12:PRINT "CORRELATION COEFFICIENT = ";CRC
1450 LOCATE 25,14:PRINT "STANDARD DEVIATION = ";SIGMA
1460 IF L=1 THEN LOCATE 25,16:PRINT "FINAL VALUE = ";FKN
1470 RETURN
1500 REM DISPLAY ON PRINTER
1510 IF JT THEN 1530 ELSE JT=1:LOCATE POS(1)+25,CSRLIN:PRINT "SET
YOUR PRINTER, THEN HIT return.":COLOR@
(52,CSRLIN-1)-(57,CSRLIN-1),2
1520 WAIT &HE1,&H80,&H80
1530 LPRINT TAB(20);"NUMBER OF POINTS = ";NN
1540 ON L GOTO 1550,1580,1560,1580
1550 LPRINT TAB(20);"RATE CONSTANT = ";-SLOPE;"/";SMH$:GOTO 1570
1560 LPRINT TAB(20);"ROH = ";SLOPE/LOG(10)
1570 LPRINT TAB(20);"INTERSEPT = ";ESEPT:GOTO 1610
1580 LPRINT TAB(20);"ENTHALPY = ";ET;" kcal/mol at ";DOG;" deg.C."
1590 LPRINT TAB(20);"ENTROPY = ";ER;" cal/deg*mol at ";DOG;"
deg.C."
1600 LPRINT TAB(20);"FREE ENERGY = ";FE;" kcal/mol at ";DOG;"
deg.C."
1610 LPRINT TAB(20);"CORRELATION COEFFICIENT = ";CRC
1620 LPRINT TAB(20);"STANDARD DEVIATION = ";SIGMA
1630 IF L=1 THEN LPRINT TAB(20);"FINAL VALUE = ";FKN
1640 LPRINT TAB(20);"POINT ELIMINATED"
1650 HM=0:FOR I = 0 TO N-1
1660 IF H%(I)=-1 THEN 1680
1670 LPRINT TAB(30);"No.";H%(I):GOTO 1690
1680 HM=HM+1
1690 NEXT
1700 PRINT TAB(25);"SHALL I PRINT THE DATA? (y/n)"
1710 WW$="":LOCATE POS(1)+58,CSRLIN-1:INPUT WW$:IF WW$="YES" THEN
1720 ELSE IF WW$="NO" THEN 1810 ELSE 1710
1720 FOR I = 0 TO N-1
1730 IF H%(I)<>-1 THEN 1750

```



```

1740 ON L GOSUB 1820,1830,1830,1840
1750 NEXT
1760 IF HM=N THEN 1810 ELSE LPRINT TAB(20);"ELIMINATED DATA"
1770 FOR I = 0 TO N-1
1780 IF H%(I)=-1 THEN 1800
1790 ON L GOSUB 1820,1830,1830,1840
1800 NEXT
1810 M=3:RETURN
1820 LPRINT TAB(10);RB$;"(";I+1;" ) = ";X(I);TAB(40);"Y(";I+1;" ) =
";Y(I):RETURN
1830 LPRINT TAB(10);RB$;"(";I+1;" ) = ";X(I);TAB(40);"k(";I+1;" ) =
";Y(I);"/"SMH$:RETURN
1840 LPRINT TAB(10);RB$;"(";I+1;" ) = ";X(I);TAB(40);"K(";I+1;" ) =
";Y(I):RETURN
1900 REM PLOTTING
1910 JM=0:PRINT:PRINT:PRINT TAB(25);"SHALL I PLOT THE DATA? (y/n)"
1920 WW$="":LOCATE POS(1)+57,CSRLIN-1:INPUT WW$:IF WW$="YES" THEN
1930 ELSE IF WW$="NO" THEN RETURN ELSE 1920
1930 SCREEN 3:CONSOLE 0,25,1,1:PRINT CHR$(12):DIM XP(MAX),YP(MAX)
1940 LINE(40,0)-(40,336),4
1950 LINE(41,336)-(616,336),4
1960 FOR I = 0 TO 9
1970 J=4+8*I:JJ=21-2*I
1980 PSET(41,J*4),4:PSET(42,J*4),4
1990 COLOR 5:LOCATE 2,JJ:PRINT I
2000 NEXT
2010 COLOR 5:LOCATE 2,1:PRINT "10":PSET(39,16),4:PSET(520,337),4
2020 FOR I = 0 TO 10 STEP 2
2030 J=10+12*I:JJ=6*(I+1)-2
2040 PSET(J*4,334),4:PSET(J*4,335),4
2050 COLOR 5:LOCATE JJ,22:PRINT I
2060 NEXT
2070 X3=1/(XX(K0)-XX(K1)):Y3=1/(YY(K0)-YY(K1))
2080 FOR I = 0 TO 140
2090 X1=XX(K0)-I/(120*X3)

```

```

2100 J=I+10:Y1=84-80*(SEPT-YY(K1)+SLOPE*X1)*Y3
2110 IF Y1<0 OR Y1>87 THEN 2130
2120 PSET(J*4,Y1*4),6
2130 NEXT
2140 FOR I = 0 TO N-1
2150 IF H%(I)<>-1 THEN 2200
2160 XP(I)=130-120*(XX(I)-XX(K1))*X3
2170 YP(I)=84-80*(YY(I)-YY(K1))*Y3
2180 PSET(XP(I)*4-1,YP(I)*4),2:PSET(XP(I)*4+1,YP(I)*4),2
2190
PSET(XP(I)*4,YP(I)*4-1),2:PSET(XP(I)*4,YP(I)*4+1),2:PSET(XP(I)*4,Y
P(I)*4),2
2200 NEXT:COLOR 4
2210 LOCATE 0,23:PRINT TAB(2);"X(0) = ";XX(K0);TAB(22);"X(10) =
";XX(K1);TAB(42);"Y(0) = ";YY(K0);TAB(62);"Y(10) = ";YY(K1)
2220 IF JM=1 THEN GOSUB 2900
2230 LOCATE 25,0:PRINT "WHEN YOU ARE READY, HIT return.":COLOR@
(49,0)-(54,0),2
2240 WAIT &HE1,&H80,&H80
2250 CLS 3
2251 LOCATE 10,0:PRINT "JOB :";TAB(30);"MODE: ";AM$:LOCATE
10,1:PRINT "DATA: ";N:LOCATE 10,2:PRINT "UNIT: "SMH$
2260 CONSOLE 4,20,1,1:LOCATE 0,3:PRINT STRING$(80,"-")
2270 LOCATE 16,0:PRINT RA$
2280 IF PP=1 THEN NN=N:GOTO 30
2290 IF L=3 THEN 2320 ELSE IF L=2 THEN LOCATE 30,2:PRINT "TEMP:
";DOG:GOTO 2320
2300 IF AM$="MANUAL" THEN 2310
2310 LOCATE 30,1:PRINT "r : ";R:LOCATE 50,0:PRINT "INTERVAL:
";TER
2320 LOCATE 30,2:PRINT "FINAL: ";FJN
2330 ERASE XP,YP:LOCATE 0,6:IF JM=1 THEN RETURN
2340 PRINT CHR$(31);TAB(22);"MAY I PRINT THE PLOTTED DATA? (y/n)"
2350 WW$="":LOCATE POS(1)+34,CSRLIN:INPUT WW$:IF WW$="YES" THEN
2360 ELSE IF WW$="NO" THEN RETURN ELSE 2350

```



```

2360 LOCATE POS(1)+13,CSRLIN+1:PRINT "SET YOUR PRINTER 12 PITCH
AND 1 SPACE, THEN HIT return.":COLOR@
(61,CSRLIN-1)-(66,CSRLIN-1),2
2370 WAIT &HE1,&H80,&H80:JM=1:GOTO 1930
2400 REM LSQR
2410 COLOR 2:LOCATE 9,14:PRINT"***          *****
*****          *****"
2420 LOCATE 9,15:PRINT"***          **      **
***          **"
2430 LOCATE 9,16:PRINT"***          **      **
***          **"
2440 LOCATE 9,17:PRINT"***          ***** **      **
*****"
2450 LOCATE 9,18:PRINT"***          **      **
*** **"
2460 LOCATE 9,19:PRINT"***          **  **  **
***  ***"
2470 LOCATE 9,20:PRINT"*****          *****
***  ***"
2472 LOCATE 9,21:PRINT"          ***"
2474 LOCATE 9,22:PRINT"          **";
2480 COLOR 4:RETURN
2500 REM CONFIRMATION MAIN
2510 KK=0:PRINT CHR$(12)
2520 GOSUB 380:PRINT CHR$(12):LOCATE 0,23:PRINT
STRING$(20,31):LOCATE 33,6
2530 PRINT "CONFIRMATION":PRINT:CONSOLE 8,16
2540 FOR I = 15*KK TO N-1
2550 PRINT TAB(10);RB$;"(";I+1;") = ";TAB(23);X(I)
2560 LOCATE POS(1)+48,CSRLIN-1:ON L GOTO 2570,2580,2590
2570 PRINT "Y(";I+1;") = ":GOTO 2600
2580 PRINT "k(";I+1;") = ":GOTO 2600
2590 PRINT "K(";I+1;") = "
2600 LOCATE POS(1)+58,CSRLIN-1:PRINT Y(I)
2610 IF (I+1) MOD 15=0 OR I=N-1 THEN GOSUB 2700 ELSE 2650

```

```

2620 PRINT:PRINT TAB(30);"MAY I GO ON? (y/n)"
2630 WW$="":LOCATE POS(1)+34,CSRLIN:INPUT WW$
2640 IF WW$="YES" THEN PRINT CHR$(12):KK=KK+1:LOCATE 0,23:PRINT
STRING$(30,31):LOCATE 0,8 ELSE IF WW$="NO" THEN 2520 ELSE 2630
2650 NEXT I
2660 PRINT:PRINT TAB(22);"MAY I PROCEED TO CALCULATION? (y/n)"
2670 WW$="":LOCATE POS(1)+34,CSRLIN:INPUT WW$:IF WW$="YES" OR
WW$="NO" THEN CONSOLE 4,20:RETURN ELSE 2670
2700 REM CONFIRMATION AND CORRECTION
2710 DEF SEG = &HA000:K=8:MX=&H530:MY=&H576:FOR J = 15*KK TO I
2720 IF K=23 THEN K=8
2730 Q=24:MZ=MX:GOSUB 2770:X(J)=VAL(D$):MX=MX+&HA0
2740 Q=59:MZ=MY:GOSUB 2770:Y(J)=VAL(D$):MY=MY+&HA0
2750 K=K+1
2760 NEXT J:RETURN
2770 LOCATE Q,K:LINE INPUT ABC$:LOCATE POS(1),CSRLIN
2780 FOR LL = 0 TO 9
2790 C$=CHR$(PEEK(MZ+2*LL)):IF LL=0 THEN D$=C$ ELSE D$=D$+C$
2800 NEXT LL:RETURN
2900 REM SCREEN LPRINT SUBROUTINE
2910 IF PEEK(&HF351+&H78*I)=&H0 THEN JK=&H1 ELSE JK=&H2
2920 FOR I = &H0 TO &H18
2930 DIM QQ(&H4F,&H1)
2940 II=&H0:JJ=&H1:M4=&HF300+&H78*I:M3=&HF350+&H78*I
2950 M2=PEEK(M3):IF M2=&H50 THEN M2=&H4D
2960 M1=PEEK(&HF352+II+&H78*I):IF M1=&H50 THEN M1=&H4D
2970 FOR J = M2 TO M1-&H1
2980 ON JK GOSUB 3300,3400
2990 NEXT J
3000 IF M1=&H4D THEN LPRINT CHR$(&HD);:GOTO 3060
3010 M2=PEEK(M3+II+&H4):IF M2=&H50 THEN M2=&H4D
3020 FOR J = M1 TO M2-&H1
3030 ON JK GOSUB 3400,3300
3040 NEXT J
3050 IF M2=&H4D THEN LPRINT CHR$(&HD); ELSE II=II+&H4:GOTO 2960

```



```

3060 ON JJ GOTO 3190,3070
3070 FOR J=&H0 TO &H4C
3080 ON QQ(J,&H0)+&H1 GOSUB
3210,3210,3220,3220,3210,3210,3220,3220,3210,3210,3220,3220,3210,3
210,3220,3220
3090 ON QQ(J,&H1)+&H1 GOSUB
3210,3210,3220,3220,3210,3210,3220,3220,3210,3210,3220,3220,3210,3
210,3220,3220
3100 NEXT J:LPRINT CHR$(&HD);
3110 FOR J = &H0 TO &H4C
3120 ON QQ(J,&H0)+&H1 GOSUB
3210,3210,3210,3210,3220,3220,3220,3220,3210,3210,3210,3210,3220,3
220,3220,3220
3130 ON QQ(J,&H1)+&H1 GOSUB
3210,3210,3210,3210,3220,3220,3220,3220,3210,3210,3210,3210,3220,3
220,3220,3220
3140 NEXT J:LPRINT CHR$(&HD);
3150 FOR J=&H0 TO &H4C
3160 ON QQ(J,&H0)+&H1 GOSUB
3210,3210,3210,3210,3210,3210,3210,3210,3220,3220,3220,3220,3220,3
220,3220,3220
3170 ON QQ(J,&H1)+&H1 GOSUB
3210,3210,3210,3210,3210,3210,3210,3210,3220,3220,3220,3220,3220,3
220,3220,3220
3180 NEXT J:LPRINT CHR$(&HD);
3190 ERASE QQ
3200 NEXT I:RETURN
3210 LPRINT CHR$(&H20);:RETURN
3220 LPRINT CHR$(&H2A);:RETURN
3300 REM CHARACTER LPRINT
3310 QQ(J,&H0)=&H0:QQ(J,&H1)=&H0
3320 M5=PEEK(M4+J):IF M5=&H0 THEN M5=&H20
3330 LPRINT CHR$(M5);CHR$(&H20);
3340 RETURN
3400 REM GRAPHIC LPRINT

```

```

3410 MQ=PEEK(&HF300+J+&H78*I)
3420 QQ(J,&H0)=MQ MOD &H10:QQ(J,&H1)=MQ \ &H10
3430 ON QQ(J,&H0)+&H1 GOSUB
3210,3220,3210,3220,3210,3220,3210,3220,3210,3220,3210,3220,3210,3
220,3210,3220
3440 ON QQ(J,&H1)+&H1 GOSUB
3210,3220,3210,3220,3210,3220,3210,3220,3210,3220,3210,3220,3210,3
220,3210,3220
3450 JJ=&H2:RETURN

```


APPENDIX II. Computer Program for Calculation of the Activation Parameters

```

1  ' SAVE "ARRHENIUS.BAS",A :' calculated by arrhenius equation
2  CLEAR
3  'CONSOLE 0,25,0,1,0
4  SCREEN 3,0,0,1
6  '      DRIVE$: CURRENT DATA DRIVE "B:" OR "C:" OR "D:"
7  '      CANON : FLAG OF A KIND OF PRINTER
9  CANON=0
10 :
15 ON HELP GOSUB *FF.HELP
16 HELP ON
17 GOTO 33
18 :
27 *FF.HELP:' ----- PAGING ROUTINE FOR PAGE-PRINTERS
28 HELP OFF
29 IF CANON=0 THEN RETURN
30 LPRINT CHR$(&HC);:' ----- FF CODE
31 RETURN
32 :
33 ON STOP GOSUB *SUB.STOP:STOP ON
34 A$="Arrhenius Equation * GOTO 85 * OUCHI 86(MB-16000) * GOTO
86/10(VM2)"
35 A1$=" ----> RESTART OF DATA INPUT"
40 ON KEY GOSUB 610,640
46 A2$=" ----> INPUT AGAIN OF DATA JUST BEFORE"
48 A3$="ARRHENIUS CALCULATION START"
50 *START:CLS 3:WIDTH 80:PRINT :PRINT A$:PRINT
55 KEY (1) ON:KEY (2) ON
60 PRINT "push F1 : "+A1$:PRINT :PRINT "push F2 : "+A2$:PRINT
70 CL#=1
80 PRINT "MARK = 999 , WHICH IS SETTED NOW":MARK=999:PRINT
90 PRINT "TITLE?":LINE INPUT ;TITLE$

```

```

100 PRINT :PRINT "Temp";N#+1;:INPUT T#:IF T#=MARK GOTO 190
110 PRINT "Rate";N#+1;:INPUT K#
120 TEMP#(N#+1)=T#:RATE#(N#+1)=K#
130 X#=1/(273.15+T#):Y#=LOG(K#)
140 *SUM:' ----- SUMMATION -----
150 SMX#=SMX#+X#*CL#
152 SMY#=SMY#+Y#*CL#
154 N#=N#+1#*CL#
160 SMXX#=SMXX#+X#*X#*CL#
162 SMXY#=SMXY#+X#*Y#*CL#
164 SMYY#=SMYY#+Y#*Y#*CL#
170 CL#=1:GOTO 100
180 '----- CALCULATION -----
190 KEY (5) OFF:KEY (4) OFF
200 SXX#=SMXX#-SMX#*SMX#/N#
202 SYX#=SMXY#-SMX#*SMY#/N#
204 SXY#=SMXY#-SMX#*SMY#/N#
210 A#=SXY#/SXX#
212 B#=(SMY#-A#*SMX#)/N#
220 IF N#<=2 THEN LET SD#=0:GOTO 240
230 SD#=SQR((SYX#-SXY#*SXY#/SXX#)/(N#-2))
240 SDA#=SD#/SQR(SXX#)
250 SDB#=SQR(1/N#+MX#*MX#/SXX#)
260 D#=B#/2.3026#
262 EA#=-1.9872#*A#/1000#
264 EAJ=-8.31441*A#/1000
270 E#=SDA#*1.9872#/1000#
272 EJ=E#*4.184
280 '----- OUT PUT -----
290 CLS 3:OPEN "SCRN:" FOR OUTPUT AS #1:PP=1
300 PRINT #PP,"***** Arrhenius Equation *****"
310 PRINT #PP,:PRINT #PP,TITLE$
320 PRINT #PP,:PRINT #PP,"Log(rate)=a/(temp.+273.15)+b":PRINT #PP,
330 IF NN#=N# GOTO 360
340 NN#=NN#+1

```



```

342 PRINT #PP,USING "temp(##)=###.###    rate(##)=
#.#####^ ^ ^";NN#;TEMP#(NN#);NN#;RATE#(NN#)
350 GOTO 330
360 PRINT #PP,
362 PRINT #PP,USING "Ea = ###.### Kcal/mol    SD Ea = ###.###";EA#;E#
370 PRINT
372 PRINT #PP,USING "Ea = ###.### KJ/mol    SD Ea = ###.###";EAJ;EJ
380 PRINT
382 PRINT #PP,USING "LogA = ###.###    SDlogA=
###.###";D#;SDB#/2.3026#
390 R#=(SXY#/SQR(SXX#*SYY#))
400 PRINT
402 PRINT #PP,USING "R    = ###.#####    SDlogk=
###.###";R#;SD#/2.3026#
404 PRINT
406 PRINT #PP,USING "N    = ###";N#:PRINT
410 PRINT #PP,"*****":IF PP=2
GOTO 450
420 PRINT :PRINT "DO YOU WANT TO PRINT (Y or N)";:PR$=INPUT$(1):
PRINT
430 IF INSTR("yYnN",PR$)=0 THEN 420
432 IF INSTR("nN",PR$) THEN 440
434 PP=2:NN#=0:OPEN "LPT1:" FOR OUTPUT AS #2:GOTO 300
440 '----- CALCULATION OF DATA ON THE OTHER TEMP. -----
450 PRINT
452 INPUT "Temp, PLEASE.  IF 999 -> RUN MENUE PROGRAM, AND 1000 ->
RUN THIS PROGRAM";H#
454 IF H#=999 THEN RUN "MF"
456 IF H#=1000 THEN RUN
460 TN#=1/(H#+273.15#)
462 F#=EXP(TN#*A#+B#)
470 G#=EA#-1.9872#/(TN#*1000#)
480 GJ=EAJ-8.31441#/(TN#*1000#)
490 S#=4.576#*(D#-LOG(H#+273.15#)/2.3026#)-49.203#
500 SJ=S#*4.184#

```

```

502 CLS 3:PP=1
510 PRINT #PP,"***** EXTRAPOLATION *****"
520 PRINT :PRINT #PP,"T for calcd.";H#
530 PRINT :PRINT #PP,USING "K = ###.###^ ^ ^ /sec";F#:PRINT
540 PRINT #PP,USING "H = ###.### Kcal/mol    S = ###.### eu";G#;S#
550 PRINT #PP,USING "H = ###.### KJ/mol    S = ###.### eu";GJ;SJ
560 PRINT
562 PRINT #PP,"*****" :CLOSE #2
570 IF PP=2 GOTO 450
580 PRINT :PRINT "DO YOU WANT TO PRINT (Y or N)";:PR$=INPUT$(1):
PRINT
590 IF INSTR("yY",PR$) THEN PP=2:OPEN "LPT1:" FOR OUTPUT AS
#2:GOTO 510
600 GOTO 450
605 ' INPUT RETURN
610 PRINT
612 N#=0
624 SMX#=0:SMY#=0:SMXX#=0:SMYY#=0:SMXY#=0:SXX#=0:SYY#=0:SXY#=0
620 PRINT A1$:PRINT :RETURN *START
630 :
635 ' INPUT INITIAL
640 CL#=-1:PRINT
650 PRINT A2$:PRINT :RETURN *SUM
660 :
1000 *SUB.STOP:' ----- ON STOP GOSUB ROUTINE -----
1010 STOP OFF:PRINT :PRINT
1020 PRINT "DO YOU WANT TO CALCULATE OTHER SYSTEM DATA";
1025 CHECK$=INPUT$(1):PRINT
1030 IF INSTR("Yy",CHECK$) THEN RUN
1040 END
1050 END

```


APPENDIX III. Computer Program for Calculation of the Thermodynamic
Parameter for the Rotational Isomerism

BAT LIST (FILE NAME : nmr9.bat)

```
#QSUB -r bigjob
#QSUB -lM 20Mw
#QSUB -lT 1000
cf77 nmr9bat.f
a.out
```

DATA (FILE NAME : nmr9.ini)

```
3 2 0.01
Me3MQPH
10
0.396 0.321 0.283
1031.3 1058.77 1119.59
960 1160
0.792756 1.217081 1.174506
11.8785 -15.2519 13.64674 -0.84863 10.64093 -10.15204
-40
3
1031.3 1.63 1
1058.77 1.37 0.9323
1119.59 2.31 0.4474
-30
3
1032.03 2.63 0.89168
1060.6 1.68 1
1119.59 4.63 0.3351
-20
3
1035.69 5.68 0.8234
1065.73 3.47 1
1118.12 10.52 0.2901
-10
3
```

```
1037.16 12.37 0.7196
1067.57 7.47 1
1115.56 102.1 0.2453
-5
3
1038.99 19.5 0.6566
1069.03 11.75 1
1112.4 105 0.2483
-2.5
2
1040.09 56.25 0.6162
1069.76 14.25 1
0
2
1041.19 65 0.5657
1070.5 18.25 1
5
1
1072.69 27.5 1
10
1
1073.06 29.25 1
30
1
1071.6 9.75 1
```

```
4 2 0.01
Me3MQPH+Mg
7
.19 .13 .68
1083.32 1120.32 1151.83
1040 1200
2.75 2.75 3.0
12.8 -14.14 17.4 3.9 19.7 0.0
10
3
```



```

1083.32  3.42  0.263
1120.32  3.68  0.203
1151.83  3.21  1
20
3
1082.22  4.05  0.279
1121.79  5.05  0.167
1151.46  3.32  1
30
3
1082.59  6.84  0.234
1124.72  12.1  0.146
1151.46  4.37  1
35
3
1081.85  11.59  0.226
1128      15.78  0.179
1151.1    7.37  1
50
2
1086      104.2  0.174
1148.53  17.95  1
55
1
1148.08  19.6  1
60
1
1146.61  22.6  1

```

PROGRAM LIST (FILE NAME : nmr9bat.f)

```

C ----- "nmr9bat.f" 9 PARAMETER - peak position & population
C ----- bat job type ----- 920309 -----
C ----- MODIFIED ON 920211-920227 BY MUTSU OKAMURA -----
C ----- DEFINE EQUATIONS AT SUBROUTINE(EQUATION) -----
C
C      NON LINEAR DATA FITTING PROGRAM ON USE NMR-SIMULATION
C      PROGRAM NMR9PBAT
C      TX():HORIZONTAL DATA (E), CY():VERTICAL DATA
C
C      It is necessary to modified Line 73-80 and equation, ini.
C      conditions
C
C      COMMON
C      INTEGER*2
C      IW:(IW) WEIGHT OF DATA
C      AL:(AL) METHOD SELECT NUMBER
C      M : (M) NUMBER OF PARAMETERS
C      NS      : (NS) ? NS=M:   NS=NL(J):820 FOR GRAPH ROUTINE
C      LN      : (LN) NUMBER OF COURSES
C      N       : (N) TOTAL NUMBER OF DATA
C      NL(10)  : (NL()) NUMBER OF DATA ON COUSE RSPECTIVELY
C      NN      : (NN) NMR DATA NUMBER
C      REAL*8
C      TT(NN)      :TIME FOR EQ-NMR
C      CC(NN,ND)   :RESULT BY EQ-NMR
C      CT(NN,LN)   : (CT) ?
C      A(M+1,M+2)  : (A) MATRIX FOR SOLUTION, REJECT No.0 BY +1
C      CS(N,M+1)   : (CS) MATRIX FOR GAUSS-NEWTON METHOD, REJECT No.0 BY
C      +1
C      P(M)       : (P) PARAMETERS
C      X0(M)      : (X0)
C      X1(M)      : (X)
C      T          : (T) TIME FOR CALC.
C      CP         : (CP) CALC. VALUE BY EQUATION
C      C(ND)      : CONCENTLATION OF ND SUBSTRATE

```



```

C DC(ND) : DIFFERENTIAL VALUE
C ----- LOCAL -----
C CHARACTER*25 ME(4) : (ME$) METHOD DISPLAY
C CHARACTER*10 MEMO(M) : PARAM MEAN DISPLAY ON INPUT PARAMETER
C CHARACTER*12 FILEN : DATA FILE NAME FOR INPUT
C CHARACTER*80 TITLE : (N$) SUBJECT NAME
C INTEGER*2 BS : (BS) BASE NUMBER OF DATA ON DATA PROCESSING
C REAL*8 T : (T) TIME
C TL : (TL) MAXIMUM TIME
C SQ : (SQ) SQRT(0.5)
C LS(M,M+1) : (LS) MATRIX FOR CHOLESKEY METHOD
C =====
C COMMON INTEGER*2 LN,NL(10),ND
C A(M,M+1) -> A(M+1,M+2)
C LOCAL INTEGER*2 BS
C =====
C
COMMON TX,CY,P,X0,X1,A,CS,CC
COMMON CP,DP,PC,CF,S1,SS,T
COMMON TEMP,P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
COMMON LN,NL,M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK
REAL*8 TX(200),CY(200),P(20),X0(20),X1(20)
REAL*8 A(21,22),CS(200,21),CC(200)
REAL*8 CP,DP,PC,CF,S1,SS,T
REAL*8 TEMP(15),P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
INTEGER*2 LN,NL(15),M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK(15)
C ----- LOCALIZED PARAMETER -----
INTEGER*2 KK,I,J,JJ
REAL*8 DS,PW
C -----
CHARACTER*1 CO
CHARACTER*25 ME(4)
CHARACTER*80 TITLE
C ----- SIMPLEX -----
REAL*8 AA,BB,GG
C
CHARACTER*10 MEMO(20)
C
C

```

```

////////////////////////////////////
C----- NUMBER OF PARAMETERS ----- NUMBER OF DIFFERENTIAL EQ -----
M=9
MEMO(1)='dH12='
MEMO(2)='dS12='
MEMO(3)='dH23='
MEMO(4)='dS23='
MEMO(5)='dH31='
MEMO(6)='dS31='
MEMO(7)=' W1 ='
MEMO(8)=' W2 ='
MEMO(9)=' W3 ='
MEMO(10)='='
MEMO(11)='='
MEMO(12)='='
C----- DATA INPUT SUBROUTINE -----
CALL INPUT(TITLE)
C
////////////////////////////////////
C
MEMO(1)=' 1 gauss-newton '
MEMO(2)=' 2 damping gauss-newton '
MEMO(3)=' 3 modified marquardt '
MEMO(4)=' 4 simplex '
C
C----- LOOP 90 -----
C !!!!!!!!!!!
C90 WRITE(6,100) (ME(I),I=1,4)
C100 FORMAT(A22,' method ')
C110 WRITE(6,10) ' which algorithm do you select ? '
C READ(5,11) AL
C IF (AL.EQ.0) AL=3
10 FORMAT(A)
11 FORMAT(I1)
C IF ((AL.LT.1) .AND. (AL.GT.4)) GOTO 90
C-----
C125 WRITE(6,10) ' WEIGHT OF DATA(0,1,2) (IW=0 FOR LOG K) ? '
C READ(5,11) IW
C IF (IW.GT.2) GOTO 125

```



```

C      IF (IW.EQ.0) IW=0
C ----- RESTART OF CALCULATION -----
C ----- SET INITIAL P(I) -----
300  NS=M
C      WRITE(6,*) 'PARAMETER INPUT ? '
CC320 DO 280 I=1,M
CC      WRITE(6,*) MEMO(I)
CC      READ (5,*) P(I)
CC280 CONTINUE
C
1000 PC=1D-12
CC      WRITE(6,*) ' PC INPUT PLEASE. (1 - 1D-14) ? '
CC      READ (5,*) PC
CC      IF (PC .GT.1) PC=1
CC      IF (PC .LT. 1D-14) PC=1D-14
CC ===== SIMPLEX METHOD =====
      IF (AL .EQ. 4) THEN
        CALL SIMPLEX(AA,BB,GG,KK)
        GOTO 2000
      ENDIF
C ===== GAUSS-NEWTON & MARQUARDT METHODS =====
C
1010 CF=100
C1020 WRITE(6,10) ' DP for jacobian (0.1-0.0001) ? '
C      READ (5,*) DP
C      IF (DP .GT. 0.1) DP=0.01
      WRITE(6,*) DP
      DO 1040 I=1,M
        A(I+1,1)=P(I)
1040 CONTINUE
      CALL CALCSS
      S1=SS
      WRITE(6,19) SS
19  FORMAT(' INITIAL SS=',G20.12)
C ===== START OF FOR LOOP =====
1060 DO 1460 KK=1,1000
      CALL GAUSS1
      CALL GAUSS2
      CALL CHOLSKY

```

```

1100 JJ=0
C ===== START OF JJ LOOP =====
1120 JJ=JJ+1
      WRITE(6,20) JJ,SS
20  FORMAT(' JJ=',I5,' SS=',G20.12)
CC !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
      IF (JJ .GT. 100) GOTO 2000
      DO 1130 I=1,M
1130 P(I)=A(I+1,1)+A(I+1,M+2)
C
1140 CALL CALCSS
1150 DS=ABS(S1-SS)
      IF ((AL .NE. 3) .OR. (SS .EQ. 0)) GOTO 1240
C 1200 ' Fletcher modification -----
      PW=0
      DO 1210 I=1,M
1210 PW=PW+X0(I)*A(I+1,M+2)+CF*A(I+1,M+2)*A(I+1,M+2)
1220 IF (DS .GT. 0.75*PW) CF=CF/2
1230 IF (DS .LT. 0.25*PW) CF=CF*5
1240 IF (DS .LE. PC*S1) GOTO 2000
C 1300 ' Damping -----
1310 IF ((AL .EQ. 2) .AND. (SS .GT. S1)) THEN
      DO 1320 I=1,M
1320 A(I+1,M+2)=0.5*A(I+1,M+2)
      GOTO 1120
C      ----- GOTO JJ LOOP -----
      ENDIF
C 1400 ' REPORT -----
1410 DO 1411 I=1,M
1411 A(I+1,1)=P(I)
      S1=SS
      IF (AL .EQ. 2) WRITE(6,22) JJ
22  FORMAT(' DAMP=',I5)
1430 IF (AL .EQ. 3) WRITE(6,23) CF
23  FORMAT(' FACTOR=',G20.12)
1440 DO 1441 I=1,M
1441 WRITE(6,24) I,P(I)
24  FORMAT(' P(',I3,')=',G20.12)
      WRITE(6,21) KK,SS

```



```

21      FORMAT('  FOR LOOP=',I5,'  SS=',G20.12)
C ===== LOOP END OF DO KK=1,100 =====
1460 CONTINUE
C
C ===== Loop exit =====
C --- IF JJ=1 THEN PRINT TO DISK -----
2000  JJ=1
      OPEN(1,FILE='nmr9.end')
C
////////////////////////////////////
2010  WRITE(JJ,27) TITLE
      WRITE(JJ,29) ME(AL)
      WRITE(JJ,28) IW
      WRITE(JJ,21) KK,SS
C ----- CALCULATION OF SD -----
      IF ((AL .NE. 4) .AND. (N .GT. M)) CALL VARIANCE
2040  IF (SS .LE. 0) THEN
      WRITE(JJ,10) '  aic=-infinite'
      ELSE
      WRITE(JJ,31) N*LOG(SS)+2*M
      ENDIF
      IF (AL .EQ. 4) THEN
      WRITE(JJ,33) AA,BB,GG
      ELSE
      WRITE(JJ,32) DP
      ENDIF
C
27    FORMAT(A80)
29    FORMAT('  by ',A22,' method')
28    FORMAT('  weight=1/cp**(',I1,')')
31    FORMAT('  aic=',G20.12)
33    FORMAT('  alpha=',G20.12,'  beta=',G20.12,'  gamma=',G20.12)
32    FORMAT('  DP (JACOBIAN)=',F12.6)
C
DO 9910 J=1,M
      IF ((AL.NE.4) .AND. (X0(J) .GT.0) .AND. (N.GT.M)) THEN
      WRITE(JJ,40) J, MEMO(J), P(J), SQRT(X0(J)*SS/(N-M))
40    FORMAT('  FINAL P(',I1,') ',A10,G20.12,'  SD =',G20.12)
      ELSE

```

```

      WRITE(JJ,41) J, MEMO(J), P(J)
41    FORMAT('  FINAL P(',I3,') ',A10,G20.12)
      ENDIF
9910 CONTINUE
      WRITE(JJ,35) SS
35    FORMAT('  Final SS=',G20.12)
C
      IF (JJ .EQ. 1) THEN
      JJ=6
      GOTO 2010
      ENDIF
      WRITE(1,*) '  No.          TX          CY          CP '
      DO 2110 J=1,N
      WRITE(1,42) J, TX(J), CY(J), CC(J)
42    FORMAT(I4,G20.12,G20.12,G20.12)
2110 CONTINUE
      CLOSE (1)
C
////////////////////////////////////
C
C2130 WRITE(6,10) '  which algorithm do you select(1,2,3,4 OR -1) ?
      '
C2140 READ (5,*) AL
C2150 IF (AL .GT. 4) GOTO 2130
C2160 IF (AL .LT. 1) GOTO 2180
C2170 GOTO 300
2180 END
C
C ----- END OF MAIN PROGRAM -----
C
C===== EQUATION =====
      SUBROUTINE EQUATION
C
      COMMON TX,CY,P,X0,X1,A,CS,CC
      COMMON CP,DP,PC,CF,S1,SS,T
      COMMON TEMP,P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
      COMMON LN,NL,M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK
      REAL*8 TX(200),CY(200),P(20),X0(20),X1(20)
      REAL*8 A(21,22),CS(200,21),CC(200)

```



```

REAL*8 CP,DP,PC,CF,S1,SS,T
REAL*8 TEMP(15),P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
INTEGER*2 LN,NL(15),M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK(15)
C ----- LOCALIZED PARAMETER -----
C
////////////////////////////////////
C
////////////////////////////////////
RETURN
END
C
C ===== NMR-SIMULATIONS
=====
SUBROUTINE NMR3HS
C
C 3: 3-PEAK SIMULATION,          HS: dH, dS INPUT TYPE
C R: ROTATION TYPE (A<->B<->C<->A)  <->  L: LINEAR TYPE (A<->B<->C)
C =====
C
COMMON TX,CY,P,X0,X1,A,CS,CC
COMMON CP,DP,PC,CF,S1,SS,T
COMMON TEMP,P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
COMMON LN,NL,M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK
REAL*8 TX(200),CY(200),P(20),X0(20),X1(20)
REAL*8 A(21,22),CS(200,21),CC(200)
REAL*8 CP,DP,PC,CF,S1,SS,T
REAL*8 TEMP(15),P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
INTEGER*2 LN,NL(15),M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK(15)
C ----- LOCALIZED PARAMETER -----
INTEGER*2 I,J,K,L,MF,MX,NP,IMAX,IX,JX,ISW,BS
REAL*8 VCHECK,X,Y,CHECK,XX,V1,VL,VS,W1S(15),W1E(15)
REAL*8 PAI,CO,N1,N2
REAL*8 K12,K23,K31,K21,K32,K13
REAL*8 T2A,TA,T2B,TB,T2C,TC
REAL*8 P12,P13,P21,P23,P31,P32
C ----- MF+1 ----- DE:Frequency, V:Spectrum Intensity
REAL*8 DE(501),V(501),VP,VH
C ----- MX ----- Peak; XN:No of DE, XV:Frequency, YV:Height
REAL*8 O(3,3),OX(3,3),W(3,3),D(3,3),DM(3,3),PX(3)

```

```

REAL*8 AX(3,3)
REAL*8 XN(3+2),XV(3+2),YV(3+2)
C ----- ANALYTICAL POINT NUMBER -----
C!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
C      MF=500
      MF=500
C ----- Number of Conformation -----
      MX=3
C      HZN : RESONANCE FREQUENCY (MHz)
C      HZN=400
C      WRITE(6,*) ' NMR Freq. = ',HZN
      PAI=3.1416
C
////////////////////////////////////
      N1=N1E-N1S+1
      N2=N1/MF
      DO 100 I=1,MF
        DE(I)=N1S+N2*I
100    CONTINUE
C
C ===== MATRIX OF OMEGA *** O(I,J)
      O(1,1)=R1
      O(1,2)=0
      O(1,3)=0
      O(2,1)=0
      O(2,2)=R2
      O(2,3)=0
      O(3,1)=0
      O(3,2)=0
      O(3,3)=R3
C ===== UNIT MATRIX *** W
      W(1,1)=1
      W(1,2)=0
      W(1,3)=0
      W(2,1)=0
      W(2,2)=1
      W(2,3)=0
      W(3,1)=0
      W(3,2)=0

```



```

      W(3,3)=1
C ===== VECTOR OF POPULATION *** PX(I)
      PX(1)=P1
      PX(2)=P2
      PX(3)=P3
C ///// START LOOP
//////////
1000 CO=1000
      BS=0
      DO 2000 L=1, LN
C
C ===== CALCULATIN OF RATE CONSTANT =====
      X=2.083D+10*TEMP(L)
      K12=X*EXP(-(P(1)*1000-TEMP(L)*P(2))/1.9872/TEMP(L))
      K23=X*EXP(-(P(3)*1000-TEMP(L)*P(4))/1.9872/TEMP(L))
      K31=X*EXP(-(P(5)*1000-TEMP(L)*P(6))/1.9872/TEMP(L))
CC      K21=X*EXP(-(P(7)*1000-TEMP(L)*P(8))/1.9872/TEMP(L))
CC      K32=X*EXP(-(P(9)*1000-TEMP(L)*P(10))/1.9872/TEMP(L))
CC      K13=X*EXP(-(P(11)*1000-TEMP(L)*P(12))/1.9872/TEMP(L))
      K21=K12*P1/P2
      K32=K23*P2/P3
      K13=K31*P3/P1
C !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
C      WRITE(6,*) ' RATE', K12, K21, K23, K32, K13, K31
C
C ===== LIFE-TIME OF EACH CONFOMATIONS =====
      TA=1/(K12+K13)
      TB=1/(K21+K23)
      TC=1/(K32+K31)
C ===== PROBABILITY OF SPIN-TRANSLATION *** A:1 B:2 C:3 =====
      P12=K12/(K12+K13)
      P13=K13/(K12+K13)
      P21=K21/(K21+K23)
      P23=K23/(K21+K23)
      P31=K31/(K32+K31)
      P32=K32/(K32+K31)
C ===== SPIN-SPIN RELAXATION TIME =====
      T2A=1/P(7)/PAI
      T2B=1/P(8)/PAI

```

```

      T2C=1/P(9)/PAI
C ===== MATRIX OF D *** D(I,J)
      D(1,1)=-1/TA-1/T2A
      D(1,2)=P12/TA
      D(1,3)=P13/TA
      D(2,1)=P21/TB
      D(2,2)=-1/TB-1/T2B
      D(2,3)=P23/TB
      D(3,1)=P31/TC
      D(3,2)=P32/TC
      D(3,3)=-1/TC-1/T2C
C ===== INVERSION OF MATRIX D ***
      DO 200 I=1, MX
        DO 210 J=1, MX
          AX(I,J)=D(I,J)
210      CONTINUE
200      CONTINUE
      CALL INVGJ(AX, MX, ISW)
      DO 230 I=1, MX
        DO 240 J=1, MX
          DM(I,J)=AX(I,J)
240      CONTINUE
230      CONTINUE
C ===== CALCURATION OF V =====
      DO 300 I=1, MF
        DO 310 J=1, MX
          W(J,J)=DE(I)
310      CONTINUE
      CALL CALCV(VP, MX, OX, O, PX, W, AX, D, DM)
      V(I)=ABS(VP*CO)
C !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
300      CONTINUE
C
C ===== check the height ***
      DO 320 I=1, MX
        XV(I)=-1
        YV(I)=-1
320      CONTINUE
      VCHECK=-1

```



```

NP=0
VS=V(1)
DO 330 I=2,MF
C ===== SEARCH OF PEAK POSITION, HEIGHT =====
IF (VCHECK .LT. 0) THEN
  IF (V(I) .GE. VS) THEN
    VS=V(I)
  ELSE
    NP=NP+1
    VCHECK=1
    X=DE(I-1)
    Y=VS
C
===== HIGH RESOLUTION ANALYSIS =====
CHECK=0
DO 500 IMAX=0,40
  XX=DE(I-3)+IMAX*N2/10
  DO 510 JX=1,MX
    W(JX,JX)=XX
510  CONTINUE
  CALL CALCV(VP,MX,OX,O,PX,W,AX,D,DM)
  V1=ABS(VP*CO)
  IF (V1 .GT. Y) THEN
    Y=V1
    X=XX
    CHECK=1
  ENDIF
  IF ((CHECK .EQ. 1) .AND. (V1 .LT. Y)) GOTO 520
500  CONTINUE
520  XN(NP)=I-1
  XV(NP)=X
  YV(NP)=Y
ENDIF
ENDIF
IF (VCHECK .GT. 0) THEN
  IF (V(I) .LE. VS) THEN
    VS=V(I)
  ELSE
    VCHECK=-1
  ENDIF
ENDIF

```

```

ENDIF
C =====
330  CONTINUE
C ===== print HALF-HIGHT WIDTH of PEAK =====
DO 400 IX=1,NP
  VL=(VS+YV(IX))/2
  DO 410 I=XN(IX),1,-1
    IF (V(I) .LE. VL) THEN
      W1S(IX)=DE(I)
      DO 420 IMAX=0,40
        XX=DE(I-2)+IMAX*N2/10
        DO 430 JX=1,MX
          W(JX,JX)=XX
430  CONTINUE
        CALL CALCV(VP,MX,OX,O,PX,W,AX,D,DM)
        V1=ABS(VP*CO)
        IF (V1 .GE. VL) THEN
          W1S(IX)=XX
          GOTO 440
        ENDIF
420  CONTINUE
440  GOTO 450
    ENDIF
410  CONTINUE
450  DO 460 I=XN(IX),MF,1
    IF (V(I) .LE. VL) THEN
      W1E(IX)=DE(I)
      DO 470 IMAX=0,40
        XX=DE(I-2)+IMAX*N2/10
        DO 480 JX=1,MX
          W(JX,JX)=XX
480  CONTINUE
        CALL CALCV(VP,MX,OX,O,PX,W,AX,D,DM)
        V1=ABS(VP*CO)
        IF (V1 .LE. VL) THEN
          W1E(IX)=XX
          GOTO 490
        ENDIF
470  CONTINUE

```



```

490          GOTO 400
          ENDIF
460    CONTINUE
400    CONTINUE
C
////////////////////////////////////
C ----- SEARCH MAX -----
      VH=YV(1)
      DO 331 K=1,NP
        IF (VH .LT. YV(K)) VH=YV(K)
331    CONTINUE
C ----- DATA CALC. -----
      BS=BS+1
      CC(BS)=NP
      IF (NPEAK(L) .EQ. 1) THEN
        CC(BS+1)=XV(1)
        CC(BS+2)=W1E(1)-W1S(1)
        BS=BS+2
      ELSE
        DO 340 I=1,NPEAK(L)
          CC(BS+1)=XV(I)
          CC(BS+2)=W1E(I)-W1S(I)
          CC(BS+3)=YV(I)/VH
          BS=BS+3
340    CONTINUE
      ENDIF
      CC      DO 332 K=1,NL(L)
      CC      BS=BS+1
      CC      CC(BS)=PX(K)
      CC332   CONTINUE
C ///// LOOP END
////////////////////////////////////
2000 CONTINUE
C
C !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
C      OPEN (1,FILE='TEST')
C      DO 3000 I=1,N
C        WRITE(1,*) TX(I),CY(I),CC(I)
C3000 CONTINUE

```

```

C      CLOSE (1)
C !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
      RETURN
      END
C
C ===== SUBROUTINE INVGJ(AX,MX,ISW) =====
      SUBROUTINE INVGJ(AX,MX,ISW)
C
C ----- LOCALIZED PARAMETER -----
      INTEGER*2 I,II,JJ,MX,IP,ISW
      REAL*8 W,NW,P,EPSL
C ----- MX ----- Peak; XN:No of DE, XV:Frequency, YV:Height
      REAL*8 AX(3,3),NOSEQ(50)
C
      EPSL=1E-10
      DO 100 I=1,MX
        NOSEQ(I)=I
100    CONTINUE
      DO 110 I=1,MX
        P=0
        DO 120 II=I,MX
          IF ((P-ABS(AX(II,1))) .LT. 0) THEN
            P=ABS(AX(II,1))
            IP=II
          ENDIF
120    CONTINUE
        IF ((P-EPSL) .LE. 0) THEN
          ISW=1
          RETURN
        ENDIF
        NW=NOSEQ(IP)
        NOSEQ(IP)=NOSEQ(I)
        NOSEQ(I)=NW
        DO 200 JJ=1,MX
          W=AX(IP,JJ)
          AX(IP,JJ)=AX(I,JJ)
          AX(I,JJ)=W
200    CONTINUE
        W=AX(I,1)

```



```

DO 210 JJ=2,MX
  AX(I,JJ-1)=AX(I,JJ)/W
210 CONTINUE
  AX(I,MX)=1/W
  DO 220 II=1,MX
    IF ((II-I) .NE. 0) THEN
      W=AX(II,1)
      DO 230 JJ=2,MX
        AX(II,JJ-1)=AX(II,JJ)-W*AX(I,JJ-1)
230 CONTINUE
        AX(II,MX)=-W*AX(I,MX)
      ENDIF
220 CONTINUE
110 CONTINUE
C
DO 300 I=1,MX
  DO 310 JJ=I,MX
    IF ((NOSEQ(JJ)-I) .EQ. 0) GOTO 320
310 CONTINUE
320 NOSEQ(JJ)=NOSEQ(I)
    DO 330 II=1,MX
      W=AX(II,JJ)
      AX(II,JJ)=AX(II,I)
      AX(II,I)=W
330 CONTINUE
300 CONTINUE
ISW=0
RETURN
END
C
C ===== SOBROUTINE = CALC. OF INTENSITY =====
SUBROUTINE CALCV(VP,MX,OX,O,PX,W,AX,D,DM)
C
C ----- LOCALIZED PARAMETER -----
INTEGER*2 J,II,JJ,MX,ISW
REAL*8 PAI,VP
C ----- MX ----- Peak; XN:No of DE, XV:Frequency, YV:Height
REAL*8 O(3,3),OX(3,3),W(3,3),D(3,3),DM(3,3),PX(3)
REAL*8 AX(3,3),Q(3),B(3,3)

```

```

C
  PAI=3.1415
C ===== CALC. OF (OMEGA-W):OX ***
  DO 100 II=1,MX
    DO 110 JJ=1,MX
C ===== MULTIPLIED BY 2*PAI : CONVERTS TO ANGULAR VELOCITY =====
      OX(II,JJ)=(O(II,JJ)-W(II,JJ))*2*PAI
110 CONTINUE
100 CONTINUE
C ===== CALC. OF [D+OX*DM*OX]
  DO 200 II=1,MX
    DO 210 JJ=1,MX
      B(II,JJ)=0
      AX(II,JJ)=0
210 CONTINUE
200 CONTINUE
    DO 300 II=1,MX
      DO 300 JJ=1,MX
        DO 300 LL=1,MX
          B(II,JJ)=B(II,JJ)+OX(II,LL)*DM(LL,JJ)
300 CONTINUE
        DO 310 II=1,MX
          DO 310 JJ=1,MX
            DO 310 LL=1,MX
              AX(II,JJ)=AX(II,JJ)+B(II,LL)*OX(LL,JJ)
310 CONTINUE
            DO 320 II=1,MX
              DO 320 JJ=1,MX
                AX(II,JJ)=AX(II,JJ)+D(II,JJ)
320 CONTINUE
C ===== INVERSE OF MATRIX A
              CALL INVGJ(AX,MX,ISW)
              DO 400 J=1,MX
                Q(J)=0
400 CONTINUE
              DO 410 II=1,MX
                DO 410 JJ=1,MX
                  Q(II)=Q(II)+PX(JJ)*AX(JJ,II)
410 CONTINUE

```



```

      VP=0
      DO 430 J=1,MX
        VP=VP+Q(J)
430   CONTINUE
      RETURN
      END

C
////////////////////////////////////
C===== Calculation of SS =====
      SUBROUTINE CALCSS
C
      COMMON TX,CY,P,X0,X1,A,CS,CC
      COMMON CP,DP,PC,CF,S1,SS,T
      COMMON TEMP,P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
      COMMON LN,NL,M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK
      REAL*8 TX(200),CY(200),P(20),X0(20),X1(20)
      REAL*8 A(21,22),CS(200,21),CC(200)
      REAL*8 CP,DP,PC,CF,S1,SS,T
      REAL*8 TEMP(15),P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
      INTEGER*2 LN,NL(15),M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK(15)
C ----- LOCALIZED PARAMETER -----
      INTEGER*2 J
      REAL*8 TE
C
      CALL NMR3HS
5010  SS=0
C
////////////////////////////////////
      DO 5020 J=1,N
        TE=(CY(J)-CC(J))*(CY(J)-CC(J))
        IF ((CY(J).NE.0).AND.(IW.NE.0)) THEN
          SS=SS+TE/CY(J)**IW
        ELSE
          SS=SS+TE
        ENDIF
5020  CONTINUE
C
////////////////////////////////////
      RETURN

```

```

      END
C -----
C
C ===== SIMPLEX METHOD =====
      SUBROUTINE SIMPLEX(AA,BB,GG,LOOP)
C
      COMMON TX,CY,P,X0,X1,A,CS,CC
      COMMON CP,DP,PC,CF,S1,SS,T
      COMMON TEMP,P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
      COMMON LN,NL,M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK
      REAL*8 TX(200),CY(200),P(20),X0(20),X1(20)
      REAL*8 A(21,22),CS(200,21),CC(200)
      REAL*8 CP,DP,PC,CF,S1,SS,T
      REAL*8 TEMP(15),P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
      INTEGER*2 LN,NL(15),M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK(15)
C ----- LOCALIZED PARAMETER -----
      INTEGER*2 I,J,K,JH,JL,JS,LOOP,IX,IY
      REAL*8 AA,BB,GG,SG,SR,SL,YFL,YFL1
C -----
      IX=(N+INT(AA))*2+1
C
      AA=1.
      BB=0.5
      GG=2.
      SG=1D+10
C
      DO 100 I=1,M
        A(I+1,2)=P(I)
100   CONTINUE
      DO 3003 J=2,M+1,1
        DO 3002 I=1,M,1
          YFL1=ranf()
          YFL=ranf()
          A(I+1,J+1)=2*YFL1*A(I+1,2)+0.01*(YFL-0.5)
3002   CONTINUE
3003   CONTINUE
      LOOP=0
      DO 3005 K=1,M+1,1
        DO 3004 I=1,M,1

```



```

      P(I)=A(I+1,K+1)
3004  CONTINUE
      CALL CALCSS
C !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
      A(1,K+1)=SS
3005  CONTINUE
3006  LOOP=LOOP+1
      IF (LOOP .GE. 500) RETURN
      WRITE (6,301) LOOP
      WRITE (6,302) (I,A(1,I+1),I,P(I),I=1,M+1)
C ===== CHECK OF CONVERGENCE =====
      SR=0.0
      DO 3007 I=1,M+1,1
        SR=SR+A(1,I+1)
3007  CONTINUE
      IF (ABS(SR-SG) .GT. PC*SG) THEN
        SG=SR
      ELSE
        DO 200 I=1,M,1
          P(I)=A(I+1,JL+1)
200   CONTINUE
        SS=A(1,JL+1)
        RETURN
      ENDIF
C -----
      SR=0.0
      SL=1E10
      DO 3008 J=1,M+1,1
        IF (SR .LT. A(1,J+1)) THEN
          JH=J
          SR=A(1,J+1)
        END IF
        IF (SL .GT. A(1,J+1)) THEN
          JL=J
          SL=A(1,J+1)
        END IF
3008  CONTINUE
      SR=0.0
      DO 3009 J=1,M+1,1

```

```

      IF ((J .NE. JH) .AND. (SR .LT. A(1,J+1))) THEN
        JS=J
        SR=A(1,J+1)
      END IF
3009  CONTINUE
      DO 3011 I=1,M,1
        X0(I)=0
        DO 3010 J=1,M+1,1
          IF (J .NE. JH) THEN
            X0(I)=X0(I)+A(I+1,J+1)
          END IF
3010  CONTINUE
        X0(I)=X0(I)/M
3011  CONTINUE
      DO 3012 I=1,M,1
        A(I+1,1)=(1+AA)*X0(I)-AA*A(I+1,JH+1)
        P(I)=A(I+1,1)
3012  CONTINUE
      CALL CALCSS
C !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
      SR=SS
      IF (SR .LE. A(1,JS+1)) GOTO 3018
      IF (SR .LT. A(1,JH+1)) THEN
        DO 3013 I=1,M,1
          A(I+1,JH+1)=A(I+1,1)
3013  CONTINUE
        A(1,JH+1)=SR
      END IF
      DO 3014 I=1,M,1
        A(I+1,1)=BB*A(I+1,JH+1)+(1-BB)*X0(I)
        P(I)=A(I+1,1)
3014  CONTINUE
      CALL CALCSS
C !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
      IF (SR .LT. A(1,JH+1)) THEN
        DO 3015 I=1,M,1
          A(I+1,JH+1)=A(I+1,1)
3015  CONTINUE
        A(1,JH+1)=SR

```



```

      GOTO 3006
END IF
DO 3017 K=1,M+1,1
  DO 3016 I=1,M,1
    A(I+1,K+1)=(A(I+1,K+1)+A(I+1,JL+1))/2
    P(I)=A(I+1,K+1)
3016  CONTINUE
    CALL CALCSS
C !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
    A(1,K+1)=SS
3017  CONTINUE
    GOTO 3006
3018  IF (SR .LT. A(1,JL+1)) GOTO 3021
C =====
3019  DO 3020 I=1,M,1
    A(I+1,JH+1)=A(I+1,1)
3020  CONTINUE
    A(1,JH+1)=SR
    GOTO 3006
C =====
3021  DO 3022 I=1,M,1
    X1(I)=GG*A(I+1,1)+(1-GG)*X0(I)
    P(I)=X1(I)
3022  CONTINUE
    CALL CALCSS
C !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
    SL=SS
    IF (SL .GE. SR) GOTO 3019
C =====
    DO 3023 I=1,M,1
    A(I+1,JH+1)=X1(I)
3023  CONTINUE
    A(1,JH+1)=SL
    GOTO 3006
C
C*****  format
301  format(1x,'LOOP = ',I3)
302  format(1x,'ss(',I2,')= ',G20.12,' P(',I2,')= ',G20.12)
C*****

```

```

      END
C
////////////////////////////////////
C===== MODIFIED CHOLESKY METHOD
=====
      SUBROUTINE CHOLESKY
C
      COMMON TX,CY,P,X0,X1,A,CS,CC
      COMMON CP,DP,PC,CF,S1,SS,T
      COMMON TEMP,P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
      COMMON LN,NL,M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK
      REAL*8 TX(200),CY(200),P(20),X0(20),X1(20)
      REAL*8 A(21,22),CS(200,21),CC(200)
      REAL*8 CP,DP,PC,CF,S1,SS,T
      REAL*8 TEMP(15),P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
      INTEGER*2 LN,NL(15),M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK(15)
C ----- LOCALIZED PARAMETER -----
      INTEGER*2 KS,JS,IS
      REAL*8 LS(21,22),DS
C -----
6010  IF (NS .EQ. 1) THEN
      A(2,3)=A(2,3)/A(2,2)
      RETURN
    ENDIF
C -----
6020  DO 6025 JS=1,NS
6025  LS(1,JS)=A(2,JS+1)
6030  DO 6055 IS=2,NS
      DO 6055 JS=IS,NS
        DS=0
        DO 6050 KS=1,IS-1
          DS=DS+LS(KS,IS)*LS(KS,JS)/LS(KS,KS)
6050  CONTINUE
        LS(IS,JS)=A(IS+1,JS+1)-DS
6055  CONTINUE
      LS(1,NS+1)=A(2,NS+2)
      DO 6080 IS=2,NS
        DS=0
        DO 6075 KS=1,IS-1

```



```

        DS=DS+LS (KS, IS) *LS (KS, NS+1) /LS (KS, KS)
6075  CONTINUE
        LS (IS, NS+1)=A (IS+1, NS+2) -DS
6080  CONTINUE
        A (NS+1, NS+2)=LS (NS, NS+1) /LS (NS, NS)
C -----
        DO 6120 IS=NS-1, 1, -1
            DS=0
            DO 6110 KS=IS+1, NS
                DS=DS+LS (IS, KS) *A (KS+1, NS+2)
6110  CONTINUE
        A (IS+1, NS+2)=(LS (IS, NS+1) -DS) /LS (IS, IS)
6120  CONTINUE
6130  RETURN
        END
C
C===== Normal equation =====
        SUBROUTINE GAUSS1
C
        COMMON TX, CY, P, X0, X1, A, CS, CC
        COMMON CP, DP, PC, CF, S1, SS, T
        COMMON TEMP, P1, P2, P3, R1, R2, R3, W1, W2, W3, N1S, N1E
        COMMON LN, NL, M, N, NS, NH, NJ, AL, IW, NN, NPEAK
        REAL*8 TX(200), CY(200), P(20), X0(20), X1(20)
        REAL*8 A(21, 22), CS(200, 21), CC(200)
        REAL*8 CP, DP, PC, CF, S1, SS, T
        REAL*8 TEMP(15), P1, P2, P3, R1, R2, R3, W1, W2, W3, N1S, N1E
        INTEGER*2 LN, NL(15), M, N, NS, NH, NJ, AL, IW, NN, NPEAK(15)
C ----- LOCALIZED PARAMETER -----
        INTEGER*2 I, J, L, JS
        REAL*8 PT, TE, CT(200)
C
C ----- JACOBIAN -----
7050  DO 7058 JS=1, M
        PT=P (JS)
        P (JS)=PT+DP
C
        P (JS)=PT+DP*PT
C ///// NMR-SIM //////////////////////////////////////
        CALL NMR3HS

```

```

        DO 7051 J=1, N
            CT (J)=CC (J)
7051  CONTINUE
C
////////////////////////////////////
        P (JS)=PT-DP
C
        P (JS)=PT-DP*PT
C ///// NMR-SIM //////////////////////////////////////
        CALL NMR3HS
        DO 7053 J=1, N
            CS (J, JS+1)=(CT (J) -CC (J)) / (2*DP)
C
            CS (J, JS+1)=(CT (J) -CC (J)) / (2*DP*PT)
7053  CONTINUE
C
////////////////////////////////////
        P (JS)=PT
7058  CONTINUE
C -----
7100  DO 7200 I=1, M
7110      DO 7200 J=1, M
            A (I+1, J+1)=0
7130      DO 7150 L=1, N
                TE=CS (L, I+1) *CS (L, J+1)
7132      IF ((CY (L) .NE. 0) .AND. (IW .NE. 0)) THEN
                A (I+1, J+1)=A (I+1, J+1) +TE/CY (L) **IW
            ELSE
                A (I+1, J+1)=A (I+1, J+1) +TE
            ENDIF
7150      CONTINUE
            A (J+1, I+1)=A (I+1, J+1)
7200  CONTINUE
        RETURN
        END
C
C===== MODIFICATION SUBROUTINE =====
        SUBROUTINE GAUSS2
C
        COMMON TX, CY, P, X0, X1, A, CS, CC
        COMMON CP, DP, PC, CF, S1, SS, T

```



```

COMMON TEMP,P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
COMMON LN,NL,M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK
REAL*8 TX(200),CY(200),P(20),X0(20),X1(20)
REAL*8 A(21,22),CS(200,21),CC(200)
REAL*8 CP,DP,PC,CF,S1,SS,T
REAL*8 TEMP(15),P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
INTEGER*2 LN,NL(15),M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK(15)
C ----- LOCALIZED PARAMETER -----
      INTEGER*2 I,J
      REAL*8 TE
C
C
////////////////////////////////////
      CALL NMR3HS
      DO 7210 J=1,N
            CS(J,1)=CY(J)-CC(J)
7210  CONTINUE
C
////////////////////////////////////
7230  DO 7290 I=1,M
      A(I+1,M+2)=0
7250  DO 7270 J=1,N
            TE=CS(J,I+1)*CS(J,1)
7252  IF ((CY(J) .NE. 0) .AND. (IW .NE. 0)) THEN
            A(I+1,M+2)=A(I+1,M+2)+TE/CY(J)**IW
      ELSE
            A(I+1,M+2)=A(I+1,M+2)+TE
      ENDIF
7270  CONTINUE
7290  CONTINUE
7300  NS=M
C8000 '----- Maruardt modification -----
8010  IF (AL .EQ. 3) THEN
      DO 8015 I=1,M
            A(I+1,I+1)=A(I+1,I+1)+CF
            X0(I)=A(I+1,M+2)
8015  CONTINUE
      ENDIF
8020  RETURN

```

```

END
C
C===== Variance =====
      SUBROUTINE VARIANCE
C
      COMMON TX,CY,P,X0,X1,A,CS,CC
      COMMON CP,DP,PC,CF,S1,SS,T
      COMMON TEMP,P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
      COMMON LN,NL,M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK
      REAL*8 TX(200),CY(200),P(20),X0(20),X1(20)
      REAL*8 A(21,22),CS(200,21),CC(200)
      REAL*8 CP,DP,PC,CF,S1,SS,T
      REAL*8 TEMP(15),P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
      INTEGER*2 LN,NL(15),M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK(15)
C ----- LOCALIZED PARAMETER -----
      INTEGER*2 I,K
C
9010  CALL GAUSS1
9050  DO 9150 K=1,M
            DO 9080 I=1,M
                  A(I+1,M+2)=0
9080  CONTINUE
            A(K+1,M+2)=1
            CALL CHOLSKY
            X0(K)=A(K+1,M+2)
9150  CONTINUE
9160  RETURN
      END
C
C
////////////////////////////////////
C----- DATA INPUT ROUTINE -----
      SUBROUTINE INPUT(TITLE)
C      TX():HORIZONTAL DATA (E), CY():VERTICAL DATA
C
      COMMON TX,CY,P,X0,X1,A,CS,CC
      COMMON CP,DP,PC,CF,S1,SS,T
      COMMON TEMP,P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
      COMMON LN,NL,M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK

```



```

REAL*8 TX(200),CY(200),P(20),X0(20),X1(20)
REAL*8 A(21,22),CS(200,21),CC(200)
REAL*8 CP,DP,PC,CF,S1,SS,T
REAL*8 TEMP(15),P1,P2,P3,R1,R2,R3,W1,W2,W3,N1S,N1E
INTEGER*2 LN,NL(15),M,N,NS,NH,NJ,AL,IW,NN,NPEAK(15)
C ----- LOCALIZED PARAMETER -----
      INTEGER*2 BS,I,J
      CHARACTER*12 FILEN
      CHARACTER*80 TITLE
C
C///// DATA FILE //////////////////////////////////////
C
C160  WRITE(6,*) ' DATA FILE NAME ? '
C      READ (5,12) FILEN
C12    FORMAT(A12)
C
      FILEN='nmr9.ini'
      OPEN (1,FILE=FILEN)
C ///// RATE DATA READ //////////////////////////////////////
C ----- algorithm - weighth - Jacovian ratio -----
      READ(1,*) AL,IW,DP
C -----
170    READ (1,180) TITLE
      WRITE(6,180) TITLE
180    FORMAT(A80)
      READ(1,*) LN
      WRITE(6,*) ' NUMBER OF TIME COURSES=',LN
C ///// POPULATIONS & POSITION //////////////////////////////////////
      READ(1,*) P1,P2,P3
      WRITE(6,*) ' POPULATION='
      WRITE(6,190) P1,P2,P3
      READ(1,*) R1,R2,R3
      WRITE(6,*) ' Peak Freq.='
      WRITE(6,190) R1,R2,R3
190    FORMAT(G20.12)
C ----- Range Start Hz ;N1S   Range End Hz ;N1E
      READ(1,*) N1S,N1E
      WRITE(6,*) ' START ',N1S,' Hz  END ',N1E,' Hz '
C ----- WIDTH -----

```

```

READ(1,*) W1,W2,W3
WRITE(6,190) W1,W2,W3
P(7)=W1
P(8)=W2
P(9)=W3
C ----- dH & dS ----- !!!!!!!!!!!!!!! M=12 BUT 6 !!!!!!!!!!!!!!!
      READ(1,*) P(1),P(2),P(3),P(4),P(5),P(6)
      WRITE(6,*) P(1),P(2),P(3),P(4),P(5),P(6)
C
////////////////////////////////////
      BS=0
      DO 200 J=1,LN
        READ (1,*) T
        TEMP(J)=T+273.15
        WRITE(6,*) ' Temp= ',TEMP(J)
        READ (1,*) NPEAK(J)
        WRITE(6,*) ' No.(peak)= ',NPEAK(J)
CC      READ (1,*) NL(J)
CC      WRITE(6,*) ' No.(popu.)= ',NL(J)
        K=1
        BS=BS+1
        TX(BS)=K
        CY(BS)=NPEAK(J)
        IF (NPEAK(J) .EQ. 1) THEN
          READ(1,*) CY(BS+1),CY(BS+2),CP
          TX(BS+1)=K+1
          TX(BS+2)=K+2
          WRITE(6,*) K+1,' CY=',CY(BS+1)
          WRITE(6,*) K+2,' CY=',CY(BS+2)
          BS=BS+2
          K=K+2
        ELSE
          DO 211 I=1,NPEAK(J)
            READ(1,*) CY(BS+1),CY(BS+2),CY(BS+3)
            TX(BS+1)=K+1
            TX(BS+2)=K+2
            TX(BS+3)=K+3
            WRITE(6,*) K+1,' CY=',CY(BS+1)
            WRITE(6,*) K+2,' CY=',CY(BS+2)

```



```

        WRITE(6,*) K+3, ' CY=',CY(BS+3)
        BS=BS+3
        K=K+3
211      CONTINUE
      ENDIF
CC      DO 210 I=1,NL(J)
CC        BS=BS+1
CC        K=K+1
CC        TX(BS)=K
CC        READ(1,*) CY(BS)
CC        WRITE(6,*) K, ' CY=',CY(BS)
CC210    CONTINUE
200      CONTINUE
        N=BS
C
////////////////////////////////////
        CLOSE (1)
        WRITE(6,*) ' '
        RETURN
        END

```